



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O VIROMA ORAL

Trabalho submetido por
Teresa Campino de Carvalho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O VIROMA ORAL

Trabalho submetido por
Teresa Campino de Carvalho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof^a. Doutora Inês Bárto
e coorientado por
Professor Doutor Nuno Taveira

setembro de 2016

"Tudo parece impossível até que seja feito."

Nelson Mandela

AGRADECIMENTOS

A realização desta monografia contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não teria sido possível a sua realização, e aos quais estou eternamente grata.

À Profª. Doutora Inês Bártolo por ter aceitado a orientação desta dissertação e pelo apoio dado.

Ao Professor Doutor Nuno Taveira, pela sua orientação, total disponibilidade, pelo saber que transmitiu, pelas opiniões e críticas ao longo da realização deste estudo.

Ao Prof. Doutor Paulo Maurício por toda a dedicação ao curso de Medicina Dentária do ISCSEM e pela disponibilidade e apoio aos seus alunos.

À minha família e amigos, pelo apoio incondicional desde sempre.

RESUMO

A cavidade oral está constantemente exposta a múltiplos vírus de eucariotas e de procariotas (fagos) presentes no ambiente, nos alimentos e em outros hospedeiros. Alguns desses vírus podem estar associados a lesões orais, de natureza benigna ou maligna. O Médico Dentista é o profissional de saúde que tem o dever de diagnosticar e tratar as doenças da cavidade oral. Para tal, é necessário adquirir um conhecimento aprofundado à cerca dos vírus existentes na cavidade oral, em geral, e daqueles que causam doença, em particular. Consequentemente é importante saber identificar as lesões orais que os vírus causam e as metodologias de tratamento e prevenção, o mais precocemente possível.

No presente estudo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos através de dois motores de busca online: Pubmed e B-ON. Identificaram-se 176 artigos relacionados com o tema, após a leitura de 135 artigos, foram selecionados artigos para a realização desta monografia. Os critérios desta seleção foram a data de publicação, a maior afinidade e interesse com o tema da monografia e a qualidade da informação fornecida. Foram utilizados ainda livros de texto especializados.

Palavras-chave: viroma oral, doenças orais causadas por vírus, diagnóstico, tratamento e prevenção das doenças orais de etiologia viral.

ABSTRACT

The oral cavity is constantly exposed to multiple eukaryote and prokaryote viroses (phages) present in the environment, food and other hosts. Some of those viruses can be associated with either benign or malignant oral lesions. Dentist doctors are the healthcare professionals that must diagnose and treat said oral cavity diseases. To do so, it is of utmost importance to acquire a deeply scientific knowledge about the existing viruses of the oral cavity, and particularly those which cause illness. The present study, will focus on how to identify the oral injuries caused by the viruses and their form of prevention and treatment, as early as possible.

The article research was made by two online search engines specialized in scientific bibliography: Pubmed and B-ON. 176 related articles were identified, 135 were analyzed, and 67 were chosen to write this review . The criteria used for their selection were publication date, theme affinity and scientific information quality. Also specialized text books were used.

Keywords: oral virus, viral oral diseases, diagnosis, treatment, prevention, viral etiology.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	11
DESENVOLVIMENTO	13
1. Métodos de Estudo do Viroma Oral	13
2. Vírus Presentes na Cavidade Oral (patogénicos e não patogénicos) cuja Identificação se Baseou no seu Genoma.....	17
3. Características dos Vírus Causadores de Patologia Oral	19
3.1 PAPILOMAVÍRUS	19
3.1.1 Estrutura e Replicação	19
3.1.2 Manifestações Clínicas Orais.....	21
3.1.3 Diagnóstico Laboratorial	25
3.1.4 Patogénese e Imunidade.....	25
3.1.5 Epidemiologia	27
3.1.6 Tratamento, Prevenção e Controlo	28
3.2 ENTEROVÍRUS	30
3.2.1 Estrutura e Replicação	30
3.2.2 Manifestações Clínicas	32
3.2.3 Patogénese e Imunidade.....	33
3.2.4 Epidemiologia	33
3.2.5 Diagnóstico Laboratorial	34
3.2.6 Tratamento, Prevenção e Controlo	34
3.3 HERPESVÍRUS HUMANOS	35
3.3.1 Estrutura e Replicação	35
3.3.2 HERPESVÍRUS SIMPLES	37
3.3.2.1 Estrutura e Replicação	37
3.3.2.2 Manifestações Clínicas	38
3.3.2.3 Diagnóstico laboratorial.....	41
3.3.2.4 Tratamento, Prevenção e Controlo	42
3.3.2.5 Patogénese e Imunidade.....	43
3.3.2.6 Epidemiologia	44
3.3.3 VÍRUS DE EPSTEIN-BARR (EBV)	45
3.3.3.1 Estrutura e Replicação	45

3.3.3.2 Manifestações Clínicas	46
3.3.3.3 Patogénese e Imunidade.....	48
3.3.3.4 Diagnóstico laboratorial.....	49
3.3.3.5 Tratamento, Prevenção e Controlo	49
3.3.3.6 Epidemiologia	50
3.4 VÍRUS DA HEPATITE.....	51
3.4.1 VÍRUS DA HEPATITE B	51
3.4.1.1 Estrutura e Replicação	51
3.4.1.2 Patogénese e Imunidade.....	52
3.4.1.3 Epidemiologia	53
3.4.1.4 Diagnóstico Laboratorial	53
3.4.1.5 Tratamento, Prevenção e Controlo	54
3.4.2 VÍRUS DA HEPATITE C	56
3.4.2.1 Estrutura e Replicação	56
3.4.2.2 Patogénese e Imunidade.....	58
3.4.2.3 Epidemiologia	60
3.4.2.4 Diagnóstico Laboratorial	60
3.4.2.5 Tratamento, Prevenção e Controlo	60
3.4.3 VÍRUS DA HEPATITE D.....	62
3.4.3.1 Estrutura e Replicação	62
3.4.3.2 Patogénese e Imunidade.....	63
3.4.3.3 Epidemiologia	63
3.4.3.4 Diagnóstico Laboratorial	64
3.4.3.5 Prevenção, Tratamento e Controlo	64
3.5 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (VIH)	65
3.5.1 Estrutura e Replicação	65
3.5.2 Patogénese e Imunidade.....	67
3.5.3 Epidemiologia	68
3.5.4 Diagnóstico laboratorial.....	69
3.5.5 Prevenção, Tratamento e Controlo	69
3.6 BACTERIÓFAGOS	71
CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema dos vários métodos diretos disponíveis para o diagnóstico de infecções virais	14
Figura 2 - Esquema dos vários métodos disponíveis para o diagnóstico de infecções virais.....	16
Figura 3 – O genoma do HPV. Funções das glicoproteínas da região E e L.....	20
Figura 4 – Papiloma Oral Escamoso. Lesão causada pela infecção por HPV, localizada no palato mole.....	22
Figura 5 – Papiloma Oral Escamoso. Lesão causada pela infecção por HPV, localizada no palato duro.	22
Figura 6 – Verruga Vulgar. Lesão causada pela infecção por HPV, localizada na gengiva aderida da zona palatina do primeiro pré-molar, segundo quadrante.....	23
Figura 7 – Condiloma Acuminado. Lesão causada pela infecção por HPV, localizada no freio lingual.....	23
Figura 8 – Hiperplasia Epitelial Focal, infecção oral por HPV. Massas nodulares de consistência mole na mucosa jugal	24
Figura 9 – Hiperplasia Epitelial Focal, infecção oral por HPV. Múltiplas massas nodulares de consistência mole no bordo lateral da língua e na região anterior.	24
Figura 10 – Infecção por HPV. Entrada do vírus na célula hospedeira e a sua integração do ADN da célula hospedeira infetada.....	26
Figura 11 – Estrutura básica dos picornavírus. Virião de forma icosaédrica regular. Cápside constituída por 4 proteínas: VP1, VP2, VP3, VP4. VPg- iniciador.....	31
Figura 12 – Ciclo replicativo de <i>Enterovírus</i>	31
Figura 13 – Lesão erosiva no palato mole causada pela infecção por <i>Enterovírus</i> 71 e CVA16.....	32
Figura 14 – Lesão erosiva no dorso da língua causada pela infecção por <i>Enterovírus</i> 71 e CVA16	32
Figura 15 – Representação simplificada de um herpesvírus em que se pode ver o invólucro, o tegumento e a cápside icosaédrica que envolve o genoma ADN	38
Figura 16 - Ciclo de vida de um herpesvírus	38
Figura 17 – Infecção por HSV. Úlceras e fissuras labiais, gengivas hipertrofiadas e friáveis.....	39

Figura 18 – Infecção por HSV. Úlceras na gengiva na região molar do segundo quadrante.....	40
Figura 19 – Infecção por HSV. Lesão na mucosa labial superior	41
Figura 20 – Faringite exsudativa com edema da úvula, 5 dias após o início da mononucleose infecciosa	46
Figura 21 – Linfoma de Burkitt. Lesão associada à infecção por EBV, no palato, com destruição dentária e obstrução nasal parcial.....	47
Figura 22 – Lesão leucoplasia pilosa oral do bordo lateral direito da língua	48
Figura 23 – Estrutura do vírus HBV	51
Figura 24 – Estrutura do HCV	56
Figura 25 – Ciclo de Vida do HCV	57
Figura 26 – Representação da estrutura do HDV	62
Figura 27 – Representação esquemática da estrutura do VIH	66

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Vírus presentes na cavidade oral causadores ou não de lesões orais	18
Tabela 2 – Classificação taxonómica dos vírus da família Herpesviridae, patogénicos para o Homem.....	36

INTRODUÇÃO

Os vírus são os agentes infecciosos mais abundantes do planeta e são os principais responsáveis pela diversidade existente em diferentes ecossistemas. Apesar de haver muitos estudos sobre vírus, poucos têm focado o viroma humano. O viroma humano é definido como o conjunto de todos os vírus que são encontrados na superfície do corpo humano, na ausência de sintomas clinicamente significativos de infecção (Pride, *et al.*, 2012).

A maioria dessas partículas virais são bacteriófagos, e a sua distribuição é determinada por comunidades bacterianas presentes no hospedeiro (Rascovan, Duraisamy & Desnues, 2016)

A cavidade oral contém um dos mais diversos microbiomas do corpo humano, que inclui vírus, fungos, protozoários e bactérias (Wade, 2013). Os vírus além de serem os microrganismos mais abundantes, são os mais simples e mais pequenos que infetam o ser humano e que estão presentes na cavidade oral (Abeles, *et al.*, 2014). Os vírus como o Herpesvírus Simples podem infetar e serem transmitidos através da cavidade oral enquanto que outros são transmitidos pelo sangue, tais como os vírus da hepatite e o vírus da imunodeficiência humana (Corstjens, Abrams & Malamud, 2016).

As infecções virais são a principal causa de morte entre as doenças infecciosas humanas, em todo o mundo (Jiang, Feng, Lin & Guo, 2016).

Uma vez que os médicos dentistas têm que dar resposta ao serem consultados no caso do aparecimento de lesões orais causadas por infecções virais, que acontecem frequentemente, o conhecimento destas lesões torna-se obrigatório. Será então da responsabilidade do médico dentista o correto diagnóstico e tratamento de tais infecções, e para tal, os clínicos devem conhecer e compreender a doença, o tratamento e o impacto que esta infecção ou determinados tratamentos podem ter sobre o paciente (Mohan, Verma, Singh & Agarwal, 2013).

Há cerca de 200 anos que o maior sucesso em saúde pública pode ser atribuído à vacinação contra infecções virais, uma vez que foi reduzida acentuadamente a mortalidade e morbilidade em todo o mundo. Atualmente, existem apenas cerca de 15 vacinas para prevenir os 200 vírus conhecidos que infetam o Homem. Os seres humanos ainda permanecerem vulneráveis aos 180 ou mais vírus existentes para os

quais não existem vacinas eficazes (Yee & Poh, 2015).

O Médico Dentista deve saber identificar, tratar e prevenir (através de ações desenvolvidas com o paciente) todo o tipo de doenças orais incluindo as que são causadas por vírus. Para tal deve saber quais os vírus que existem na cavidade oral, a sua origem, quais os que originam lesões orais, a sua transmissão, o seu tratamento e como se previne a sua transmissão.

Na pesquisa bibliográfica realizada para este estudo constatámos que existem poucos artigos acerca deste tema, e os que existem são antigos e dispersos, daí a necessidade de se investigar aprofundadamente e escrever de forma mais sistemática e atualizada mais sobre este tema. Assim, para a realização da presente monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica de publicações em revistas científicas referentes ao período compreendido entre 2010 a 2016, e em alguns livros de texto temáticos. A pesquisa bibliográfica de artigos científicos foi efetuada em motores de busca online, Pubmed e B-ON. Os critérios de inclusão foram a data de publicação, o maior interesse e maior afinidade com o tema da monografia e a qualidade da informação fornecida.

DESENVOLVIMENTO

1. Métodos de Estudo do Viroma Oral

Os métodos de estudo de vírus podem ser divididos em duas categorias:

- Métodos virológicos - métodos diretos
- Métodos serológicos - métodos indiretos

Nos métodos virológicos estão incluídos a detecção de partículas de vírus (microscopia eletrónica), a detecção de ácido nucleico viral (*e.g.* reação em cadeia da polimerase-PCR e hibridação *in situ*), detecção de antígeno viral (coloração por imunofluorescência e imunohistoquímica), e detecção de vírus viáveis (isolamento do vírus em cultura) (Zhang, 2016).

Apesar de existir uma grande aposta no desenvolvimento de métodos de estudo para detetar e identificar vírus, poucos destes métodos são adotados na rotina do diagnóstico laboratorial. Os dois métodos de detecção com maior taxa de êxito têm sido o teste imunoenzimático - ELISA (*enzyme-linked-immunosorbent assay*) e a PCR (Boonham, *et al.*, 2014).

O diagnóstico laboratorial de infeções virais tem como objetivo confirmar o diagnóstico clínico, seleccionar um tratamento adequado e monitorizar a evolução da lesão (Boonham, *et al.*, 2014).

Um diagnóstico virológico eficaz exige amostras clínicas adequadas, colhidas num momento propício da cronologia da infeção e a sua conservação em condições favoráveis após a colheita e durante o transporte até ao laboratório (Barroso, Meliço-Silvestre & Taveira, 2014).

Nos métodos diretos a amostra clínica é diretamente examinada para identificar a presença de partículas virais ou dos seus antígenos (Figura 1). São métodos de diagnóstico rápido uma vez que, em geral, permitem o resultado em menos de 24 a 48 horas. Esta metodologia é extremamente útil nos casos em que o tratamento clínico do doente depende muito do rápido acesso aos resultados laboratoriais, por exemplo no diagnóstico infeções graves em doentes imunocomprometidos (Barroso, *et al.*, 2014).

No entanto, nem todos os métodos diretos são rápidos, como é o caso do isolamento viral. O isolamento dos vírus é uma técnica morosa mas indispensável para a obtenção das estirpes e o seu estudo posterior (Barroso, *et al.*, 2014).

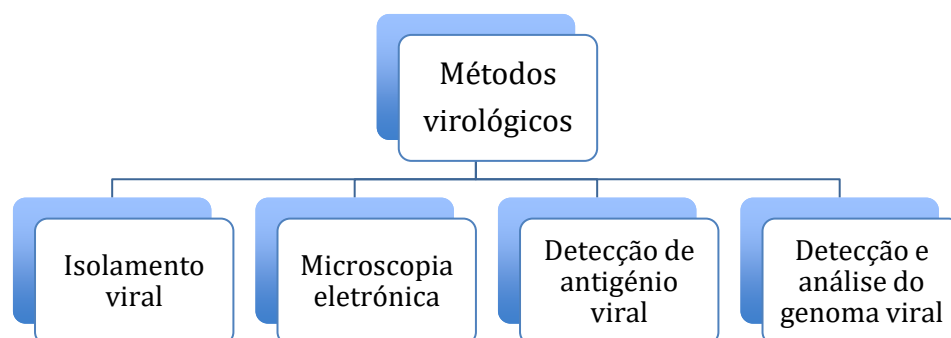


Figura 1 – Esquema dos vários métodos diretos disponíveis para o diagnóstico de infeções virais. Adaptado de Barroso, *et al.*, 2014.

O isolamento viral tem como objetivo detetar a presença de vírus em cultura. A presença do vírus pode ser revelada através de alterações celulares características devido à replicação viral nas células infetadas; estas alterações são visualizadas ao microscópio, e são denominadas – Efeito Citopático (ECP). É considerado o teste laboratorial padrão e que permite estabelecer um diagnóstico correto (George & Anil, 2014). A técnica de isolamento do vírus por cultura é onerosa, pouco sensível e requer condições laboratoriais especiais e pessoal especializado para a sua execução (Barroso, *et al.*, 2014).

A técnica de deteção de antígeno viral consiste em detetar um antígeno viral dentro ou fora das células infetadas através de uma reação antígeno-anticorpo, em que o anticorpo poderá estar marcado com uma enzima no caso da técnica de ELISA. Neste caso a análise é revelada por uma reação colorimétrica resultando da ligação específica enzima-substrato, e o resultado é lido em espectrofotometria ou então o anticorpo é marcado com um fluoróforo, que quando estimulado pela luz ultravioleta emite fluorescência (IFI-técnica de imunofluorescência indireta). Estas técnicas têm como principal vantagem a rapidez com que o resultado é obtido, no entanto a IFI carece de alguma objetividade uma vez que depende da correta interpretação das observações feitas ao microscópio de fluorescência. Estas técnicas imunológicas são métodos relativamente rápidas, simples e pouco onerosos (Barroso, *et al.*, 2014).

A microscopia electrónica permite a visualização direta de partículas virais, estas são detetadas e identificadas com base na sua morfologia e tamanho, sendo possível chegar à família a que pertencem. Embora este método não permita a identificação da espécie, a identificação da família facilita a escolha dos testes a efetuar, no seguimento, para chegar a um diagnóstico definitivo. Como desvantagens tem o elevado custo, requerer equipamento oneroso e Técnicos altamente qualificados, a baixa sensibilidade e a necessidade da presença de um elevado número de vírus (cerca 10⁵-10⁶ viriões por mL) em meio de cultura (Barroso, *et al.*, 2014).

A deteção do genoma viral, ARN ou ADN, faz-se em geral por PCR, no entanto, também é possível usar-se métodos mais clássicos como *dot blot* e *Southern blot* que utilizam sondas moleculares marcadas com isótopos radioativos ou enzimas específicas do ARN/ ADN a pesquisar (Barroso, *et al.*, 2014).

A amplificação do ARN / ADN faz-se por PCR convencional ou por PCR em tempo real ou por métodos isotérmicos (por exemplo, NASBA- *Nucleic Acid Sequence Based Amplification* e LAMP- *Loop mediated isothermal amplification*). Em tempo real, pode ser utilizando o Sybr Green (composto fluorescente) ou uma sonda específica (Zhang, 2016).

A sequenciação do genoma viral pode ser realizada utilizando duas técnicas distintas:

- i. Análise direcionada usando iniciadores específicos para o grupo de vírus a analisar (*i.e.* amplificação parcial do genoma), seguida de análise filogenética das sequências obtidas;
- ii. Análise genérica do genoma de todas as partículas virais existentes na cavidade oral, utilizando metodologias do tipo NGS - *Next generation sequencing*, seguida de análise filogenética (Zhang, 2016).

Os métodos serológicos permitem detetar os anticorpos específicos para um determinado vírus, normalmente anticorpos das classes de imunoglobulinas IgG e IgM, produzidos pelo hospedeiro em resposta à infeção. São úteis para diagnosticar uma infeção atual ou o estado da imunidade em resultado de uma infeção antiga e para avaliar a eficácia de vacinas. Constituem de longe a maior parte do trabalho de qualquer laboratório de virologia, devido ao facto da maioria das infeções virais

comuns poder ser diagnosticada através da presença de anticorpos específicos (Barroso, *et al.*, 2014).

É ainda um excelente auxiliar dos métodos diretos, pela sua simplicidade de execução e pela objetividade dos resultados obtidos (Barroso *et al.*, 2014).

Existem vários tipos de técnicas serológicas, como as imunoenzimáticas (EIA) e de radioimunoensaios (RIA), que detetam a presença de IgM e de IgG (Figura 2). Existem outras técnicas como a fixação do complemento, aglutinação com partículas de latex e inibição da hemaglutinação que detetam a presença da totalidade dos anticorpos. As primeiras técnicas descritas são as mais utilizadas, e caracterizam-se por terem especificidade e sensibilidade mais elevadas do que as segundas (Barroso, *et al.*, 2014).

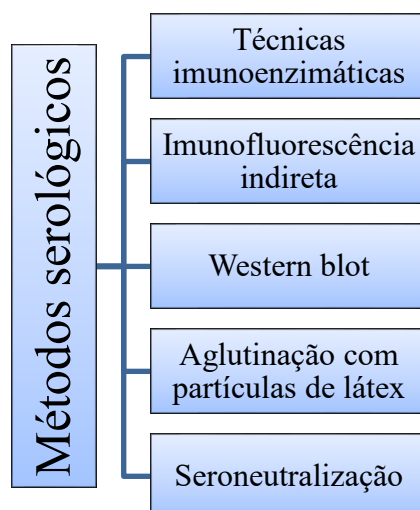


Figura 2 – Esquema dos vários métodos disponíveis para o diagnóstico de infeções virais. Adaptado de Zhang, 2016

2. Vírus Presentes na Cavidade Oral (patogénicos e não patogénicos) cuja Identificação se Baseou no seu Genoma

Entende-se por viroma oral o conjunto de vírus, determinado por análise genómica, que habitam na cavidade oral num determinado momento (Wade, 2013).

Na cavidade oral pode ser encontrada uma grande variedade de vírus, que podem estar ou não estar associados a lesões orais. Temos como exemplo de vírus que causam lesões orais o Papilomavírus Humano (HPV), responsável por lesões como papilomas, condilomas e hiperplasia epitelial focal, e que está também associado com o carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço e o Herpesvírus Humano Simples (HSV). Este último é responsável por certas lesões orais como a gengivostomatite herpética aguda, que pode, posteriormente, entrar no estado de latência no gânglio trigeminal, podendo reativar em resposta a fatores externos e originar o herpes labial (Wade, 2013).

Atualmente, os principais vírus responsáveis por infeções que causam lesões orais e periorais são: HSV, HPV e Coxsackievírus. O Herpesvírus Simples é o responsável pelas infeções virais mais frequentes da cavidade oral (Balasubramaniam, Kuperstein & Stoopler, 2014; He, Li, Cao, Xue & Zhou, 2014).

Existem vírus que estão presentes na cavidade oral, mas que não se replicam em tecidos orais, no entanto alguns destes vírus causam patologias em outros órgãos, sendo muitas vezes fatais (Balasubramaniam, *et al.*, 2014; He, *et al.*, 2014).

Tabela 1 – Vírus presentes na cavidade oral causadores ou não de lesões orais. Adaptado de <http://www.ictvonline.org/virustaxonomy.asp>, acessado em 17/5/2016

VÍRUS	FAMÍLIA/GÊNERO	LESÕES ORAIS CAUSADAS
<i>Papilomavírus</i>	<i>Papillomaviridae/ Alfa, Beta, Gama, Mu, Nu</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Papiloma Oral Escamoso • Verruga Vulgar • Condiloma Acuminado
<i>Herpes simples 1</i> <i>Herpes simples 2</i>	<i>Herpesviridae /Simplexvirus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Gengivoestomatite herpética aguda • Herpes Labial
<i>Varicela-zoster</i>	<i>Herpesviridae /Varicellovirus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Varicela • Herpes Zóster <p>Devido ao aumento da vacinação nos países desenvolvidos, as lesões são incomuns nos dias de hoje</p>
<i>Epstein-Barr</i>	<i>Herpesviridae /Lymphocryptovirus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Burkitt • Leucoplasia Oral Pilosa
<i>Citomegálico</i>	<i>Herpesviridae /Cytomegalovirus</i>	
<i>Enterovírus</i>	<i>Picornaviridae /Enterovirus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Doença das mãos, pés e boca
<i>Hepatite B</i> <i>Hepatite C</i> <i>Hepatite D</i>	<i>Hepadnaviridae / Orthohepadnavirus</i> <i>Flaviviridae / Hepacivirus</i> <i>/* Deltavirus</i>	Estes vírus estão presentes na cavidade oral não causando lesões orais, no entanto têm risco de transmissão durante os procedimentos da consulta dentária
<i>Vírus</i> <i>Imunodeficiência</i> <i>Humana</i>	<i>Retroviridae/Lentivírus</i>	

* Gênero flutuante. Este gênero não está associado a qualquer família.

3. Características dos Vírus Causadores de Patologia Oral

3.1 PAPILOMAVÍRUS

3.1.1 Estrutura e Replicação

O papilomavírus humano (HPV - “Human Papiloma Virus”) integra a família *Papillomaviridae* e constitui um grande e diversificado grupo de vírus com 174 genótipos caracterizados até à data (Bzhalava, Guan, Franceschi, Dillner & Clifford, 2013)

Tratam-se de pequenos vírus com um genoma de ADN circular em cadeia dupla de aproximadamente 8kpb, medindo 55nm de diâmetro. Estruturalmente, são constituídos por uma cápside sem invólucro, com uma forma icosaédrica composta por 72 capsómeros (Chung, Bagheri & D’Souza, 2014).

A organização do genoma ADN dos HPV é idêntica, sendo este dividido em três regiões principais (Figura 3):

- A região LCR (long control region), reguladora não codificante;
- A região E (early- codifica as proteínas de expressão precoce). As proteínas E1 a E8 são responsáveis pela replicação e regulação;
- A região L (late- codifica as proteínas que serão produzidas após proteínas da região E- proteínas de expressão tardia), que dá origem a duas proteínas estruturais da cápside (L1 e L2).

(Santos-López, Márquez-Domínguez, Reyes-Leyva & Vallejo-Ruiz, 2015)

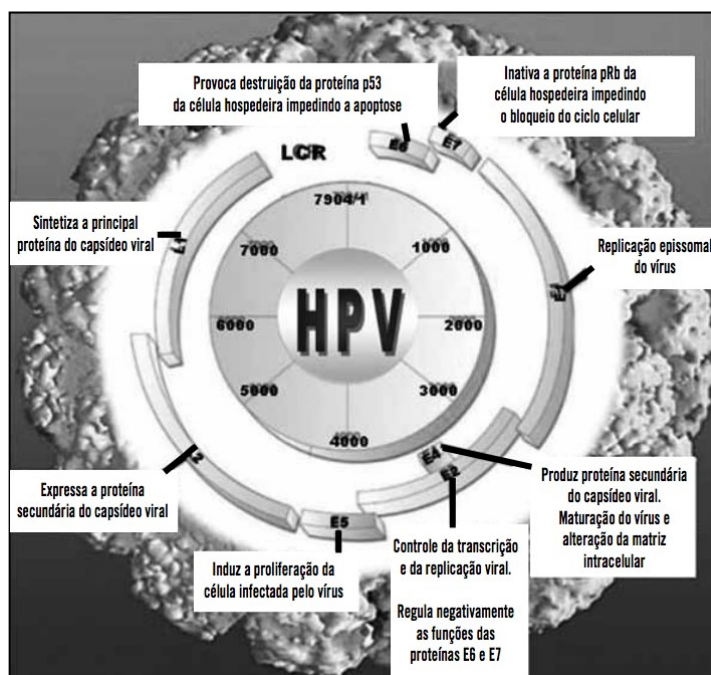


Figura 3 – O genoma do HPV. Funções das glicoproteínas da região E e L. Adaptado de Ferraro, Canedo, Oliveira, Carvalho & Dias, 2011

A região LCR encontra-se entre L1 e E6 e tem um papel importante na expressão génica e na replicação viral que ocorre no núcleo da célula hospedeira (Leto, Porro, dos Santos Júnior & Tomimori, 2011).

As regiões E e L representam, respetivamente, 45% e 40% do genoma viral (Tristão, Ribeiro, de Oliveira, Betiol & Bettini, 2012).

Os HPVs estão distribuídos por diferentes géneros que incluem os alfa-papilomavírus, beta-papilomavírus, gama-papilomavírus, um-papilomavírus e nu-papilomavírus, com base nas sequências dos genes E6, E7 e L1 (Leto, *et al.*, 2013).

O ciclo de vida do HPV começa com a sua ligação aos recetores celulares, mediada pela interação da proteína L1 da cápside viral ao proteoglicano heparano-sulfato da membrana basal celular posteriormente, ocorre a entrada no citoplasma celular por endocitose. Do citoplasma o vírus passa para o núcleo onde ocorre a descapsidação e a libertação do ADN (Fernandes, de Araújo & Fernandes, 2013; Santos-López, *et al.*, 2015)

A replicação do HPV ocorre no núcleo das células escamosas, está associada a uma proliferação celular excessiva de todas as camadas epidérmicas, exceto na camada basal. A síntese do ADN e das proteínas da cápside, bem como a montagem dos novos vírus, ocorrem exclusivamente nos queratinócitos diferenciados (Leto, *et al.*, 2013).

Este vírus pode ser classificado em função do risco oncológico. Existem genótipos de baixo risco oncogénico, como por exemplo: 6, 11 (mais prevalentes), 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 34, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 94, 95; e os genótipos de alto risco oncogénico: 16, 18 (mais prevalentes), 5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 39, 45, 47, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 67, 73, 82, 85, 92, 93, 96 (Barroso, *et al.*, 2014).

3.1.2 Manifestações Clínicas Orais

O desenvolvimento de lesões, clínicas ou subclínicas, benignas ou malignas, está relacionada com uma complexa interação entre o HPV e o hospedeiro, em que ocorre o predomínio de uma infeção produtiva ou de uma infeção transformadora, com potencial oncogénico (Ferraro, *et al.*, 2011).

Apesar de ser um tema muito estudado há ainda uma controvérsia entre a infeção do HPV e as lesões da mucosa oral. A área das amígdalas parece ser um local de maior penetração e transformação celular induzida pelo vírus. O comportamento sexual, fatores como o tabagismo e o aumento de ingestão de álcool aumentam o risco de penetração do vírus na mucosa oral, aumentando assim a probabilidade de lesões pré-malignas e malignas (Zonta, Monteiro, Santos Jr, Carlos & Pignatari, 2012).

Lesões como papiloma escamoso, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal são proliferações benignas do epitélio escamoso estratificado causadas pelos vírus. Estas lesões têm em comum a origem epitelial, são assintomáticas, podem regredir espontaneamente ou apresentar recidivas. Apresentam áreas brancas puntiformes ou extensas, podem ser pediculadas ou sésseis e a superfície pode variar de finamente granular a papilar (Ferraro, *et al.*, 2011; Prabhu & Wilson, 2013).

Papiloma Oral Escamoso

O Papiloma Oral Escamoso é o tumor epitelial benigno, mais frequente da cavidade oral, ocorrendo em ambos os sexos. Tem uma maior incidência no palato mole, no palato duro, na mucosa labial, na língua e na úvula. A maioria das lesões é única, medindo aproximadamente um cm, de crescimento rápido e é assintomática. Clinicamente a lesão apresenta um aspeto parecido a uma couve-flor, com superfície digitiforme, crescimento exofítico e base sésil (Figuras 4 e 5). Nestas lesões são detetados os genótipos HPV-6 e HPV-11 (Ferraro, *et al.*, 2011; Perla, *et al.*, 2015)



Figura 5 – Papiloma Oral Escamoso. Lesão causada pela infeção por HPV, localizada no palato mole. Imagem retirada de <http://www.studiodentisticovalenti.com/en/oral-pathology>, acedido em 17/5/2016



Figura 4 – Papiloma Oral Escamoso. Lesão causada pela infeção por HPV, localizada no palato duro. Imagem retirada de <http://www.studiodentisticovalenti.com/en/oral-pathology>, acedido em 17/5/2016

Verruga Vulgar

A Verruga Vulgar, consiste numa lesão benigna, assintomática, de consistência firme, de rápido crescimento até alcançar um tamanho máximo de cinco a seis mm. As lesões apresentam uma coloração esbranquiçada ou rosada, dependendo do grau de queratinização, com a base mais estreita e longas projeções digitiformes brancas e firmes (Figura 6). Geralmente são lesões isoladas, mas também se podem encontrar múltiplas lesões (Perla, *et al.*, 2015). Apresentam características clínicas muito semelhantes ao Papiloma Escamoso: Hiperplasia epitelial, focal, papilar, geralmente contendo coilócitos. Nestas lesões são detetados os genótipos HPV-2 e HPV-6 (Cubie, 2013).

Tem maior prevalência em crianças e adolescentes, com maior incidência na língua, lábios, gengiva aderente, no palato mole e palato duro (Perla, *et al.*, 2015).

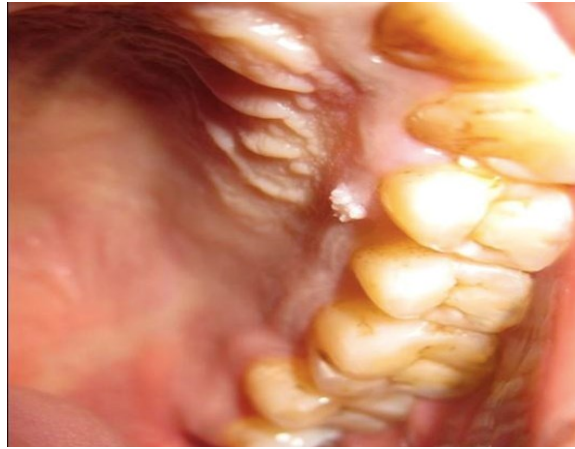


Figura 6 – Verruga Vulgar. Lesão causada pela infecção por HPV, localizada na gengiva aderida da zona palatina do primeiro pré-molar, segundo quadrante. Imagem retirada de <http://www.studiodentisticovalenti.com/en/oral-pathology>, acedido em 17/5/2016

Condiloma Acuminado

O Condiloma Acuminado é uma lesão caracterizada por um crescimento de aspeto verrucoso ou papilar da mucosa. É constituído por um conjunto de nódulos rosados que crescem e coalescem. Resulta de um processo exofítico papilar, que pode ser queratinizado ou não (Regezi, 2013).



Figura 7 – Condiloma Acuminado. Lesão causada pela infecção por HPV, localizada no freio lingual. Imagem retirada de <http://www.studiodentisticovalenti.com/en/oral-pathology>, acedido em 17/5/2016

Apresenta pápulas, papilares ou pediculadas, únicas ou múltiplas, com superfície granulosa e de consistência mole, com um crescimento maior no eixo horizontal (Figura 7)(Ferraro, *et al.*, 2011; Perla, *et al.*, 2015).

Tem maior incidência na mucosa não queratinizada dos lábios, no palato mole, no pavimento da cavidade oral e no dorso da língua. As lesões medem aproximadamente dois a três mm de diâmetro e geralmente está associado aos genótipos HPV-6, HPV-8 e HPV-11 (Jaiswal, Pandey, Shukla & Kumar, 2014). Histologicamente, estas lesões são caracterizadas por hiperplasia e/ou acantose, células espiniformes superficiais, apresentando núcleos contraídos, com zonas claras, perinucleares (coilócitos) (Jaiswal, *et al.*, 2014).

Hiperplasia Epitelial Focal

A Hiperplasia Epitelial Focal, também conhecida como Doença de Heck, tem uma maior taxa de incidência em grupos isolados de nativos, tais como, esquimós, índios norte-americanos e sul-africanos (Figuras 8 e 9)(Cubie, 2013).

As lesões são assintomáticas e consistem em múltiplas massas nodulares de consistência mole, envolvendo muitas vezes a mucosa labial e bucal. Ocorrendo em zonas de traumatismo oclusal podem apresentar uma coloração esbranquiçada devido à queratinização (Ferraro, *et al.*, 2011).



Figura 8 – Hiperplasia Epitelial Focal, infecção oral por HPV. Múltiplas massas nodulares de consistência mole no bordo lateral da língua e na região anterior. Imagem da Clínica universitária Rafael Núñez. Retirada de <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/1879/3998>, acedido em 17/5/2016

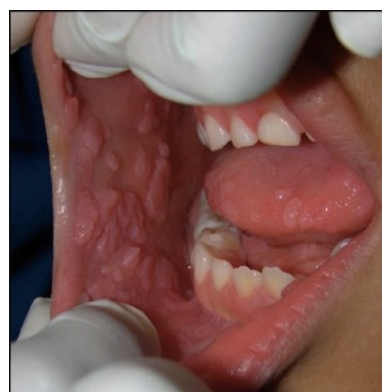


Figura 9 – Hiperplasia Epitelial Focal, infecção oral por HPV. Massas nodulares de consistência mole na mucosa jugal. Imagem da Clínica universitária Rafael Núñez. Retirada de <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/1879/3998>, acedido em 17/5/2016

Apresenta-se como pápulas ou nódulos sésseis de cor rosada ou branca, arredondadas ou planas. A maioria regride espontaneamente. Está relacionada com os genótipos HPV-13 e HPV-32. Tendem a existir nos lábios, língua e mucosa jugal (Ferraro, *et al.*, 2011; Perla, *et al.*, 2015).

3.1.3 Diagnóstico Laboratorial

A infecção por parte do HPV produz alterações no epitélio da mucosa que se podem detetar através da combinação de tipagem do HPV com citologia exfoliativa - exames citológicos (Prabhu & Wilson, 2013).

Existem muitos métodos moleculares para detetar a presença do vírus HPV, desde a hibridação *in situ*, o *Southern blot*, PCR e o teste de captura híbrida II (HC-II) (Martínez, Ávila & Caballero, 2014; Prabhu & Wilson, 2013).

A técnica PCR é considerada a técnica com maior sensibilidade, podendo detetar até mesmo uma única cópia de ADN viral numa célula infetada (Prabhu & Wilson, 2013).

3.1.4 Patogénese e Imunidade

O HPV é constituído por oncoproteínas (E5 , E6 e E7) e proteínas da cápside (L1 e L2). As glicoproteínas E6 e E7 são os principais motores da carcinogénese do tumor da orofaringe. E6 associa-se à p53 (proteína supressora tumoral) e promove a sua degradação, E7 inativa a função da proteína do retinoblastoma (Rb), outra proteína supressora tumoral, impedindo o bloqueio do ciclo celular. Estas duas glicoproteínas em conjunto impedem a morte celular por apoptose e promovem a progressão do ciclo replicativo. A ausência de p53 e Rb faz com que haja uma alteração nas funções dos genes que regulam o ciclo celular, resultando numa desregulação da proliferação celular, originando instabilidade genética e a subsequente formação de lesões epiteliais na pele ou na mucosa (Barroso, *et al.*, 2014; Chung, *et al.*, 2014; Howard & Chung, 2012).

O estabelecimento do vírus no tecido requer a infecção dos queratinócitos basais, expostos devido a algum trauma ou microlesões do epitélio, surgindo a necessidade da presença de células com atividade mitótica (Santos-López, *et al.*, 2015).

Quando alcançada a camada basal dos queratinócitos, pode permanecer em forma episossomal, em latência, ou aproveitar-se da diferenciação celular para a replicação viral (Figura 10) (Santos-López, *et al.*, 2015).

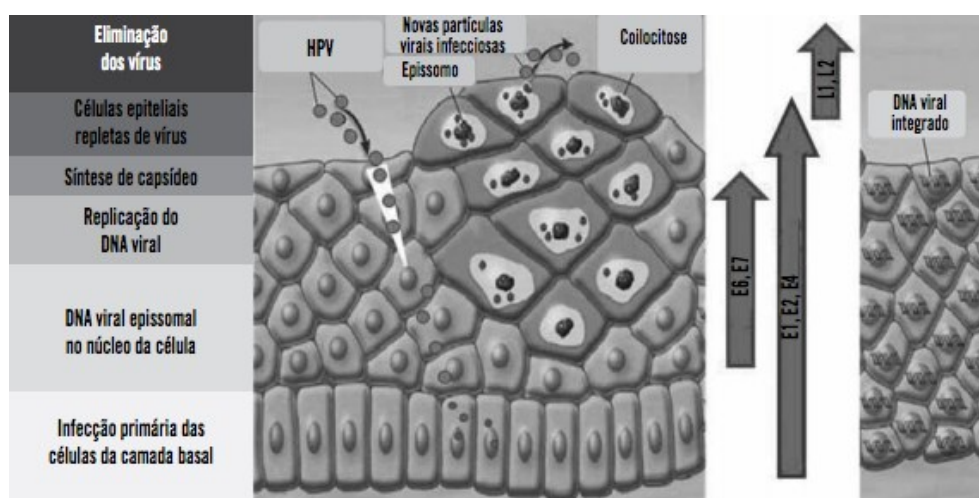


Figura 9 – Infecção por HPV. Entrada do vírus na célula hospedeira e a sua integração do ADN da célula hospedeira infetada. Imagem retirada de Ferraro, *et al.*, 2011.

As infecções por HPV não geram uma resposta imunitária vigorosa. Aproximadamente metade dos indivíduos infetados por HPV desenvolvem anticorpos circulantes detetáveis, apesar destes não os protegerem necessariamente contra futuras infecções pelo mesmo tipo de HPV. O intervalo de tempo desde a infecção até à seroconversão é de aproximadamente de oito a 12 meses (WHO, 2015). Os vírus HPV podem classificar-se segundo o tropismo para as células epiteliais, através da especificidade da ligação do vírus aos recetores celulares e das lesões clínicas que causam, existindo deste modo vírus de alto e de baixo risco oncogénico que causam lesões a nível cutâneo, mucocutâneo e mucoso (Orav, *et al.*, 2015).

Os onze génotipos de HPV atualmente classificados como de alto risco, ou seja com alto potencial de evolução oncogénica, incluem: HPV-16, 18, 45, 31, 33, 35, 52 e 58. A maioria dos génotipos de HPV são considerados de baixo risco, benignos, e desaparecem espontaneamente entre um a cinco anos, estão aqui incluídos os

genótipos 6 e 11, que causam verrugas, papilomas e condilomas. Um único genótipo, o HPV-16, é o responsável pela maioria dos cânceros associados ao HPV, provocando mais de 90% do câncer da orofaringe-HPV-positivo (Chung, *et al.*, 2014; Orav, *et al.*, 2015).

Atualmente, existem 16 genótipos responsáveis por lesões orais, como os HPV-1,2,3,4,6,7,10,11,13,16,18,31,32,33,35 ligados ao papiloma oral, HPV-4 e 6 à verruga vulgar, HPV-6,8 e 11 ao condiloma acuminado, HPV13 e 32 à hiperplasia epitelial focal, e que têm baixo potencial de progressão maligna (Martínez *et al.*, 2014).

A transmissão do HPV ainda não é completamente conhecida, embora estudos apoiem fortemente a transmissão sexual (Chung, *et al.*, 2014). A infecção oral pode ainda ser transmitida através do contato oral ou de autoinfecção. O contato direto entre a mucosa é a principal responsável pela transmissão. A transmissão vertical, *i.e.* transmissão mãe-filho pode também acontecer (Chung, *et al.*, 2014).

Sob o ponto de vista clínico, após a infecção da mucosa pelo HPV, três situações são possíveis: latência, lesão subclínica e doença clínica ou ativa. O estadió latente é quando há detecção do ADN do HPV, mas nenhuma lesão é identificável, ou seja, sem evidência clínica nem citológica. Nesta fase, há uma capacidade própria do vírus para evitar a detecção e consequente destruição pelo sistema imunitário ou por agentes terapêuticos. Considera-se que a latência viral desempenha um papel importante na carcinogénese. Nesta fase a sua detecção só é possível com métodos moleculares (*e.g.* PCR) (Ferraro, *et al.*, 2011).

A doença clínica é a forma mais frequente no homem, é visível, por vezes palpável como no caso dos condilomas, apresentando-se com diferentes graus de expressão e comprometimento orgânico (Ferraro, *et al.*, 2011).

3.1.5 Epidemiologia

A epidemiologia da infecção oral por HPV ainda não está bem esclarecida. No entanto, estudos recentes sugerem que a prevalência de HPV oral é substancialmente menor do que a infecção pelo HPV genital. Segundo Chung e colaboradores, em 2014, após realizar uma revisão sistemática da literatura existente, que incluiu 18 estudos

publicados entre 1997 e 2009, onde foi determinada a prevalência da infecção oral, por HPV, em 4581 indivíduos saudáveis. Aqueles autores concluíram que a prevalência de infecção por HPV, de qualquer tipo; foi de 4,5% e a prevalência de HPV do tipo de alto risco (oncogénicos) foi de 3,5%.

Na globalidade a infecção por HPV é mais frequente no sexo feminino, contudo está descrito uma maior prevalência no sexo masculino no caso da infecção oral. São considerados fatores de risco na infecção oral por HPV: sexo masculino, comportamentos sexuais, infecção por VIH e exposição ao tabaco (Chung, *et al.*, 2014).

A *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) realizou um estudo durante 2009 e 2010 onde analisou a prevalência em geral da infecção oral por HPV na população americana. O estudo incluiu 5579 indivíduos de ambos os sexos, com idades entre os 14 a 69 anos. Foram utilizadas amostras orais de ADN para determinar a presença de ADN de HPV oral. Foi concluído que a prevalência geral da infecção pelo HPV oral foi de 6,9%; a prevalência de 18 tipos de HPV de alto risco foi de 3,7% e de 19 tipos de HPV de baixo risco foi de 3,1%. O tipo mais comum de HPV de alto risco foi HPV16, com uma prevalência de 1,0%, que corresponde a cerca de 2,13 milhões de indivíduos infetados nos EUA (Chung, *et al.*, 2014).

O HPV atualmente está associado a 35% dos casos de cancro oral. Estima-se que esta infecção seja a causa de 17,8% dos casos de cancro a nível mundial. Cerca de 26,3% das lesões malignas ocorrem nos países desenvolvidos e 7,7% nos países em desenvolvimento (Perla, *et al.*, 2015).

Nos EUA, o HPV é a causa principal do cancro oral e espera-se que o número de casos existentes exceda o número de cancro cervical até 2020, se a tendência de aumento da incidência continuar (Chung, *et al.*, 2014).

3.1.6 Tratamento, Prevenção e Controlo

Na atualidade duas vacinas anti-HPV são comercializadas em todo o mundo. Ambas fabricadas com tecnologia recombinante a partir de proteínas estruturais L1 purificadas – VLP. Estas partículas mimetizam o vírus e induzem uma resposta imunitária protetora e persistente, baseadas em anticorpos neutralizantes anti-HPV.

Nenhuma destas vacinas contém produto biológico vivo nem ADN viral, não sendo desta forma infecciosas (Barroso, *et al.*, 2014; Zhao, *et al.*, 2012).

A vacina bivalente, Cervarix^R, autorizada em 2007, é constituída por um adjuvante inorgânico-hidróxido de alumínio, e um biológico-monofosforilo lípido A e produz anticorpos específicos para o HPV16 e HPV18 (Beltrán-lissabet, 2014; Prabhu & Wilson, 2013).

A vacina quadrivalente, Gardasil^R, autorizada em 2006, com adjuvante-hidróxido de Al proporciona um resultado adequado entre tolerância e eficácia. Produz anticorpos específicos para HPV6, HPV11, HPV16 e HPV18 (Prabhu & Wilson, 2013; Beltrán-Lissabet, *et al.*, 2014; WHO, 2015).

Mundialmente, os programas de vacinação anti-HPV têm como principal alvo as mulheres, mas estudos revelam que as vacinas também provocam uma forte resposta imunitária no sexo masculino. São vacinas concebidas para prevenir cânceres cervicais e verrugas genitais, e também para contribuir para a redução da incidência de lesões orais malignas (Prabhu & Wilson, 2013). Em alguns países, foi também autorizada a sua administração no sexo masculino para prevenção de verrugas anogenitais nos homens. Depois da dose inicial as outras são aplicadas aos dois meses e aos seis meses depois. (Prabhu & Wilson, 2013; Beltrán-Lissabet, *et al.*, 2014). Ambas as vacinas são preparadas a partir da proteína L1 obtida mediante sistemas de expressão *in vitro*. São administradas por via intramuscular em doses individuais de 0,5ml. As vacinas devem ser administradas antes da iniciação da vida sexual, ou seja, antes da primeira exposição à infeção. A maioria dos países que autorizaram estas vacinas recomendam a sua aplicação a jovens do sexo feminino entre 10 a 14 anos (Beltrán-Lissabet, *et al.*, 2014; WHO, 2015).

Constituem, atualmente, duas das alternativas mais seguras para a prevenção do desenvolvimento da doença oncogénica causada pelo HPV. Não obstante, estas duas vacinas têm um custo elevado, para além de incluírem na sua formulação apenas dois dos 15 genótipos virais oncogénicos. Perspetivam-se vacinas de segunda geração que abrangem um maior número de tipos, com um menor custo de produção, que induzam uma proteção a longo prazo (décadas) assim como manter quase 100% de eficácia das vacinas atuais (Beltrán-Lissabet, *et al.*, 2014; WHO, 2015). A alteração nos hábitos de vida é um fator de enorme relevância na prevenção. Estudos recentes demonstraram que o uso regular de preservativo reduz em cerca de 70% a contaminação pelo HPV. A administração da vacina não exclui a manutenção

do exame preventivo, uma vez que as vacinas disponíveis são específicas para os dois tipos de HPV mais cancerígenos, o que não exclui a possibilidade de infecção por outros genótipos, mesmo em mulheres vacinadas (Prabhu & Wilson, 2013)

Uma compreensão da epidemiologia e história natural da infecção oral por HPV pode permitir melhores estratégias de prevenção e rastreamento das neoplasias da orofaringe (Chung, *et al.*, 2014).

Em relação ao tratamento das lesões orais existem algumas opções executadas em meio hospitalar. No caso da lesão por Papiloma Escamoso tem como tratamento de eleição a remoção com excisão cirúrgica ou remoção com *laser*, sendo muito incomum a recidiva. No Condiloma Acuminado o tratamento passa por excisão cirúrgica, caso a lesão seja pequena e isolada, em lesões mais profundas os tratamentos preferenciais são a remoção a *laser*, criocirurgia, electrodissecção ou cirurgia. A recidiva é comum. A lesão na Hiperplasia Epitelial Focal geralmente regride espontaneamente, caso contrário o tratamento passa pela excisão cirúrgica (Pandey, *et al.*, 2014).

3.2 ENTEROVÍRUS

3.2.1 Estrutura e Replicação

Os *Enterovírus* (EV) pertencem à família *Picornaviridae*. São constituídos por uma cápside formada por 60 protómeros de simetria icosaédrica (Figura 11). Cada protómero é composto por quatro polipéptidos VP1 , VP2 , VP3 e VP4 (Yee & Poh, 2015). O genoma dos picornavírus consiste numa cadeia simples de ARN de polaridade positiva, sem invólucro, com um diâmetro de 28 a 30 nm (Faleye, Adewumi & Adeniji, 2016).

Atualmente existem 15 espécies dentro do género *Enterovírus* que podem infectar o Homem. Cada espécie possui vários genótipos diferentes (Barroso, *et al.*, 2014).

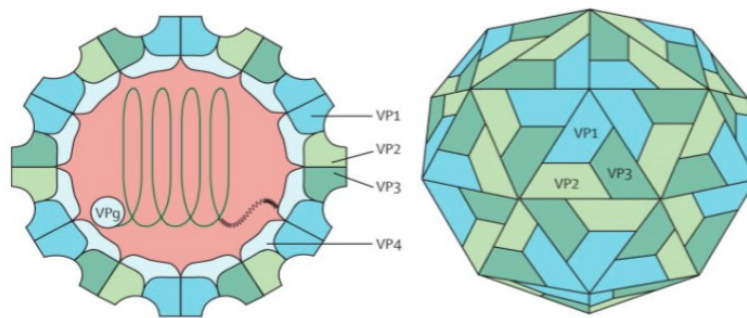


Figura 10 – Estrutura básica dos picornavírus. Virião de forma icosaédrica regular. Cápside constituída por 4 proteínas: VP1, VP2, VP3, VP4. VPg-iniciador. Imagem retirada de Yee & Poh, 2015

A replicação inicia-se com a adsorção do vírus à membrana citoplasmática da célula hospedeira. Existe um recetor específico para cada vírus, e estes recetores são proteínas de superfície. Na primeira fase da replicação é produzida uma molécula de ARN de polaridade negativa, complementar ao ARN genômico, numa segunda fase esta molécula é utilizada como molde para a síntese de novas moléculas de polaridade positiva, que poderão ser utilizadas na síntese de proteínas virais que são posteriormente libertadas ou incorporadas em partículas virais (Figura 12). Nestas duas fases de replicação são utilizadas proteínas virais e proteínas celulares. As enzimas polimerases dos picornavírus só promovem o alongamento do ARN, necessitando assim de um iniciador, a VPg uridilada (van der Linden, Wolthers & van Kuppeveld, 2015).

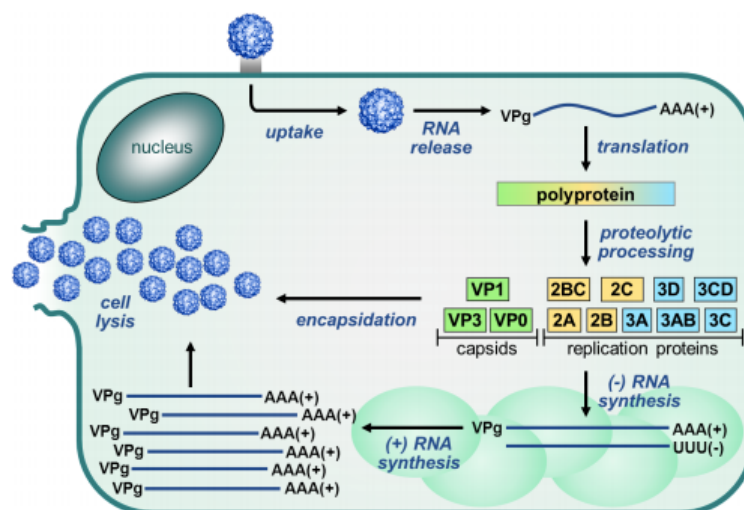


Figura 11 – Ciclo replicativo de *Enterovírus*. Imagem retirada de Yee & Poh, 2015.

3.2.2 Manifestações Clínicas

Doença das mãos, pés e boca (DMPB)

É uma doença infecciosa sistêmica que tem como agentes etiológicos *Coxsackievirus* A16 (CVA16) e *Enterovírus* 71 (EV71). Outras espécies tais como: *Coxsackievirus* A5 (CVA5), *Coxsackievirus* A8 (CV-A8) e *Coxsackievirus* B podem também estar associadas a esta doença, apesar da menor frequência. A infecção por EV71 é particularmente preocupante, uma vez que pode causar sintomas graves em crianças, tais como encefalite cerebral e insuficiência cardiorrespiratória, sendo responsável por 80% a 85% dos casos letais. Possui um período de incubação de três a seis dias, sendo altamente contagiosa e de duração limitada (Yee & Poh, 2015).

As lesões orais apresentam-se como vesículas eritematosas ou ulcerativas com dois a três mm, e exantema papular ou vesicular nas mãos e nos pés. As vesículas podem estar presentes no palato, nas gengivas, nos lábios e na língua (Figuras 13 e 14). Localizam-se inicialmente na mucosa oral disseminando em seguida para os gânglios linfáticos, em 24h (Kumar, Kiran & Kumar, 2016).

As lesões são dolorosas, podendo interferir com a mastigação. Em 44% dos casos, é relatado o envolvimento da língua. Após sete a dez dias o número de anticorpos aumenta e as lesões desaparecem ao fim de uma a duas semanas. Como sintomas e sinais da infecção de menor gravidade, em crianças, pode ocorrer febre alta, vômitos, erupções cutâneas e úlceras na cavidade oral, ou até manifestações mais graves e morte (Yee & Poh, 2015).

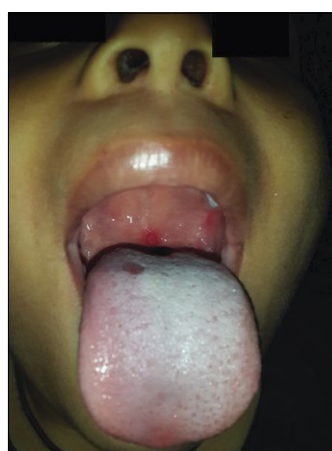


Figura 12 – Lesão erosiva no palato mole causada pela infecção por *Enterovírus* 71 e CVA16.

Imagem retirada de Kumar, *et al.*, 2016.



Figura 13 – Lesão erosiva no dorso da língua causada pela infecção por *Enterovírus* 71 e CVA16. Imagem retirada de Kumar, *et al.*, 2016.

3.2.3 Patogénese e Imunidade

Estes vírus estão associados a várias doenças que podem ser resultado da destruição das células específicas do epitélio, ou a partir da resposta imune do hospedeiro à infeção. No entanto os mecanismos de patogénese induzidos por estes vírus não estão ainda bem caracterizados. Sabe-se que a transmissão de EVs é predominantemente por via fecal-oral embora possa ocorrer por via respiratória e ainda via transplacentária (de Crom, Rossen, van Furth & Obihara, 2016). Estes vírus resistem à temperatura corporal e ao meio ácido encontrado no aparelho gastrointestinal. O vírus, em seguida, atravessa a barreira intestinal e atinge o sangue resultando em virémia primária - permitindo que o vírus alcance múltiplos tecidos. A infeção pode chegar ao fim nesta fase, não desenvolvendo qualquer doença (Tapparel, Siegrist, Petty & Kaiser, 2013). A infeção secundária do sistema nervoso central resulta em meningite ou encefalite. Outras infeções de tecidos específicos pode resultar em miocardite. A infeção disseminada pode levar a exantemas ou mialgias inespecíficas. Após a infeção primária por EV, existe ainda a possibilidade de eliminar as partículas virais nas fezes e sistema respiratório durante várias semanas (de Crom, *et al.*, 2016).

3.2.4 Epidemiologia

Infeções por EV podem afetar todos os grupos etários, mas geralmente ocorrem em crianças com menos de um ano de idade, apesar de 70% das infeções por EV reportados à OMS (Organização Mundial de Saúde) ocorrerem em crianças com idade inferior aos 10 anos (de Crom, *et al.*, 2016).

Na Noruega, a infeção por EV ocorre em 40% das crianças com idade inferior a 12 meses e 90% das crianças com idade inferior a dois anos já esteve infetado. Nos EUA, a incidência em recém-nascidos varia de 3,2% no mês de janeiro até 50% no mês de agosto e outubro. Estas infeções formam assim um padrão sazonal sendo a incidência mais alta no Verão e no Outono (de Crom, *et al.*, 2016).

Em Portugal, entre 2010 e 2013 foram identificados 143 (143/625; 22,9%) casos de infeção por *Enterovirus*: 46 casos em 2010; 47 em 2011; 24 em 2012 e 26 casos em 2013 (Palminha, Ribeiro, Roque & Vinagre, 2015).

3.2.5 Diagnóstico Laboratorial

Atualmente, encontram-se disponíveis diversas técnicas para a detecção de *Enterovírus* como as técnicas de cultura celular, detecção de antígenos, detecção de ácidos nucleicos, serologia e técnicas de suscetibilidade a antivirais. O diagnóstico laboratorial considerado como referência é o isolamento viral, apesar da obtenção do resultado ser moroso (três a dez dias), e a sensibilidade de 65% a 75%. Já a técnica de PCR em tempo real trata-se de uma técnica rápida, sensível e específica, otimizando assim o diagnóstico em pacientes com complicações (Faleye, *et al.*, 2016).

3.2.6 Tratamento, Prevenção e Controle

Ainda não existe tratamento para esta infecção oral, as lesões regredem espontaneamente. A medicação prescrita é geralmente sintomática, como administração de analgésicos e antipiréticos. A infecção em crianças mais velhas, adolescentes e adultos é caracterizada por sintomatologia leve e dura cerca de uma semana. Uma minoria de indivíduos com esta infecção pode necessitar de hospitalização por complicações neurológicas incomuns, tais como encefalite ou meningite (Kumar, *et al.*, 2016).

Atualmente, não existe vacina ou antivirais específicos contra estes vírus, no entanto estão a ser estudadas e desenvolvidas. As medidas de prevenção incluem evitar contato direto com indivíduos infetados, manter as crianças infetadas em casa, assim como medidas de higiene gerais, nomeadamente a lavagem frequente das mãos. Tem sido comprovado que estas medidas são eficazes na diminuição da transmissão dos vírus (Kumar, *et al.*, 2016).

A falta de vacinas e medicamentos antivirais destaca a urgência de desenvolver agentes de prevenção e tratamento contra este vírus para evitar casos letais. Existem vacinas experimentais, tais como:

- a vacina com o vírus inativo;
- a vacina com uma proteína recombinante (VP1);
- vacinas vivas atenuadas;
- vacinas com partículas semelhantes a partículas virais (VPL);

- vacina de peptídeos;
- vacina de ADN;

Cada tipo de vacina tem as suas próprias vantagens e desvantagens (Yee & Poh, 2015).

A vacina VP1 é considerada como a vacina mais segura uma vez que não reproduz nenhuma reversão para a estirpe selvagem infecciosa (Yee & Poh, 2015).

As vacinas VPL bivalente contra EVA71 e CVA16 estão a ser estudadas intensivamente, mas permanece questionável se CVA16 é o principal *Coxsackievirus* causando a doença das mãos, pés e boca (Yee & Poh, 2015).

3.3 HERPESVÍRUS HUMANOS

3.3.1 Estrutura e Replicação

A família *Herpesviridae* é uma família que engloba um maior número de espécies patogénicas para os humanos e divide-se em três subfamílias: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* e *Gammapherpesvirinae* (Tabela 2). Distinguem-se pelas suas características virais e estruturais, assim como o seu poder patogénico. Todos os membros desta família têm como característica comum a habilidade de estabelecer latência após a infeção primária e reativarem em pacientes imunocomprometidos (Jiang, *et al.*, 2016).

Estruturalmente, têm um diâmetro de aproximadamente 160nm e contêm uma cápside icosaédrica formada por 162 capsómeros que engloba o genoma, um invólucro e um tegumento que liga a cápside ao invólucro, que contém enzimas que ajudam na replicação (Barroso, *et al.*, 2014).

O genoma do vírus é composto por ADN de cadeia linear dupla (Jiang, *et al.*, 2016). A replicação dos herpesvírus inicia-se pela interação das glicoproteínas virais, presentes na superfície do invólucro, com recetores presentes na membrana celular, ocorrendo em seguida a fusão do invólucro com a membrana plasmática, posterior ligação da cápside à membrana nuclear, com a libertação do genoma viral para dentro do núcleo, onde é transcrito e replicado (Suazo, *et al.*, 2015)

Tabela 2 – Classificação taxonómica dos vírus da família Herpesviridae, patogénicos para o Homem, adaptado de Barroso, *et al.*, 2014

SUBFAMÍLIA	GÉNERO	ESPÉCIE	NOME COMUM
<i>Alphaherpesviridae</i> (α-herpesviridae)	<i>Simplexvirus</i>	Herpesvírus humano 1 Herpesvírus humano 2	Herpesvírus simples 1 Herpesvírus simples 2
	<i>Varicellovirus</i>	Herpesvírus humano 3	Vírus da Varicela Zóster
<i>Betaherpesviridae</i> (β – herpesviridae)	<i>Cytomegalovirus</i>	Herpesvírus humano 5	Vírus Citomegálico Humano
	<i>Roseolovirus</i>	Herpesvírus humano 6 Herpesvírus humano 7	
<i>Gammaherpesviridae</i> (γ – herpesviridae)	<i>Lymphocryptovirus</i>	Herpesvírus humano 4	Vírus de Epstein-Barr
	<i>Rhadinovirus</i>	Herpesvírus humano 8	

A transcrição do ADN genómico pela ARN polimerase e a tradução ocorrem de forma regulada e coordenada em três fases (imediata, precoce e tardia): primeiramente e no imediato são transcritos os genes precoces que vão originar rapidamente as proteínas precoces α , que são proteínas não estruturais, mas que atuam na transcrição e na modulação da resposta do hospedeiro à infeção. Ativam os genes seguintes, que vão originar as proteínas precoces β , que consistem sobretudo em enzimas essenciais para a replicação, incluindo a polimerase de ADN, permitindo a síntese de novas moléculas de ADN (Barroso, *et al.*, 2014; Galdiero, *et al.*, 2013).

Posteriormente são transcritos os genes tardios que vão originar proteínas estruturais tardias (γ), fazem parte da cápside e do invólucro e são geradas após o início da replicação do genoma viral (Barroso, *et al.*, 2014; Galdiero, *et al.*, 2013).

Segue-se a fase de síntese das proteínas estruturais no citoplasma das células e migram posteriormente para o núcleo onde ocorre a encapsidação do genoma viral. À aquisição do invólucro, por passagem através da membrana nuclear, segue-se a saída das novas partículas formadas no aparelho de Golgi e libertadas por exocitose ou por lise celular para o exterior (Barroso, *et al.*, 2014; Galdiero, *et al.*, 2013).

3.3.2 HERPESVÍRUS SIMPLES

3.3.2.1 Estrutura e Replicação

Trata-se de um vírus de ADN que apresenta dois tipos: tipo 1 (HSV1), mais frequentemente responsável por infeções da pele e mucosa oral, e tipo 2 (HSV2), causa maioritária de infeções genitais. Ambos partilham muitas *características* comuns como também muitas diferenças. As infeções causados por este vírus são endémicas em todo o mundo (Jiang *et al.*, 2016).

A entrada do vírus na célula envolve uma série de interações entre as glicoproteínas virais B (gB) e C (gC), que se encontram na superfície do invólucro viral, com o primeiro recetor celular, sulfato de heparina, tendo este último uma forte afinidade para a gC. Após esse processo, a glicoproteína gD pode interagir com três tipos distintos de recetores secundários, responsáveis pela entrada do vírus na célula hospedeira: o mediador da entrada de herpesvirus (HVEM- *Herpes Entry Mediator*), um membro da superfamília dos recetores do TNF/NGF (*Tumor Necrosis Factor/ Nerve Growth Factor*); os recetores da família da Nectina-1 e Nectina-2, membro da superfamília das imunoglobulinas; e moléculas de sulfato de heparina modificadas em sítios específicos pela ação da enzima 3-O-sulfotransferase (Galdiero, *et al.*, 2013).

As glicoproteínas da cápside gH/gl, gB, e gD são essenciais para o processo de fusão do invólucro viral com a membrana plasmática. O processo de fusão permite a entrada das nucleocápsides virais no citoplasma, onde são transportados para o invólucro nuclear (Figura 15), onde se ligam a poros nucleares, e o ADN viral é libertado para dentro do núcleo onde a replicação prossegue (Galdiero, *et al.*, 2013).

Em geral, a replicação primária ocorre nas mucosas, que são a porta de entrada do vírus no hospedeiro, que causa uma infecção no gânglio sensorial onde o vírus é transportado para a raiz do gânglio dorsal (Galdiero, *et al.*, 2013).

A replicação viral tem uma fase nuclear e outra citoplasmática (Figura 16). O ciclo replicativo tem duração de quatro a doze horas (Barroso, *et al.*, 2014).

Ambos os vírus (HSV1 e HSV2) iniciam a sua replicação em células epiteliais podendo aqui causar lesão, seguindo para a forma de latência nos neurónios (Zerboni, *et al.*, 2013).

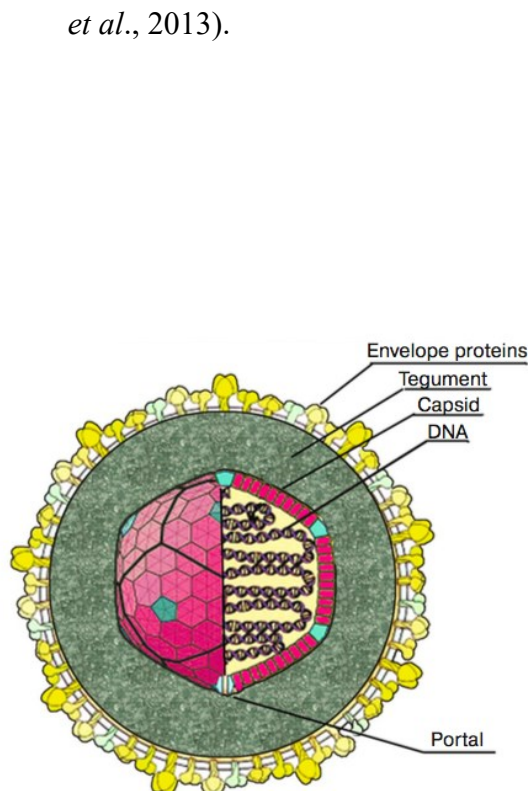


Figura 14 – Representação simplificada de um herpesvírus em que se pode ver o invólucro, o tegumento e a cápside icosaédrica que envolve o genoma ADN. Imagem adaptada de Kukhanova, *et al.*, 2014

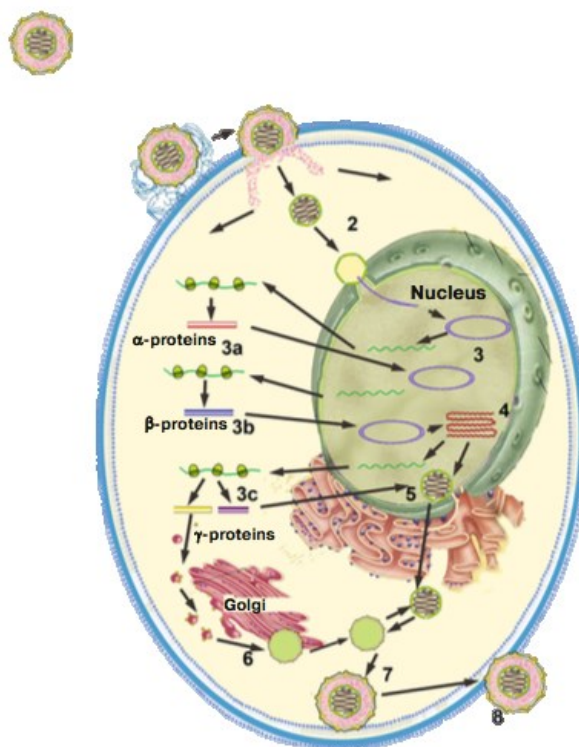


Figura 15 – Ciclo de vida de um herpesvírus: 1) fixação do virão e entrada na célula; 2) transporte para o núcleo; 3) expressão do gene viral; 4) replicação do ADN viral; 5) conjunto do nucleocápside; 6) maturação da cápside; 7) formação do invólucro principal; 8) exocitose. Imagem adaptada de Kukhanova, *et al.*, 2014

3.3.2.2 Manifestações Clínicas

As infecções pelo HSV1, geralmente exibem dois padrões. A exposição inicial de um indivíduo sem anticorpos contra o vírus, conhecida como primo-infecção, que ocorre em faixas etárias jovens, e é normalmente assintomática e a infecção pelo HSV1 secundária ou recorrente que ocorre com a reativação do vírus. As recidivas sintomáticas são bastante frequentes (George & Anil, 2014).

Gengivoestomatite Herpética Aguda

A Gengivoestomatite Herpética Aguda resulta da exposição primária ao HSV1 (em mais de 90 % dos casos) ou HSV2 em indivíduos seronegativos, *i.e.* indivíduos que não produziram uma resposta humoral adequada durante a infecção prévia (George & Anil, 2014).

Geralmente ocorre na infância, entre os quatro a seis anos, cinco a dez dias após exposição ao vírus, e é caracterizada por um aparecimento repentino, onde a gravidade dos sintomas está relacionada com a resposta imune do hospedeiro e com a virulência do vírus. Habitualmente é acompanhada ou precedida pela sensação de queimadura ou parestesia no local de inoculação, febre, mal-estar, mialgia, disfagia, perda de apetite e linfadenopatia (George & Anil, 2014).



Figura 16 – Infecção por HSV. Úlceras e fissuras labiais, gengivas hipertrofiadas e friáveis. Imagem retirada de Roda & Salgado, 2010

Clinicamente, as formas mais ligeiras apresentam múltiplas úlceras superficiais, geralmente com um a cinco mm de tamanho, com eritema circundante e pequenas depressões podendo ou não ser queratinizadas na mucosa oral (Figura 17). São encontradas no palato duro, gengiva aderida, dorso da língua e mucosa labial e palato mole. As formas mais graves apresentam grandes úlceras esbranquiçadas, difusas com auréolas eritematosas. Tratam-se de lesões extremamente dolorosas, causando dificuldade em comer (Figuras 17 e 18)(Mohan, *et al.*, 2013).



Figura 17 – Infecção por HSV. Úlceras na gengiva na região molar do segundo quadrante. Imagem retirada de George & Anil, 2014

O período de incubação são até 26 dias. Os pacientes notam sensibilidade no tecido afetado, sendo nesta fase que a saliva é altamente contagiosa. A infecção primária possui um bom prognóstico, ocorrendo regressão da lesão ao fim de 10-14 dias (George & Anil, 2014).

Infecção secundária ou recorrente- Herpes Labial

Após infecção primária, o vírus migra para o gânglio sensorial e permanece inativo. Quando existe reativação, o HSV migra a partir do gânglio sensorial para a camada externa da pele ou dos lábios causando a infecção secundária ou recorrente. É o HSV1 que provoca esta recorrência (Chi, *et al.*, 2015).

A infecção secundária ou recorrente afeta os lábios, sendo mais propenso o terço externo do lábio inferior. Em 60% das pessoas infectadas, a patologia recorrente ou secundária é precedida por sinais/sintomas, como dor, ardor, parestesias e prurido no local do subsequente desenvolvimento das vesículas que se desenvolvem unilateralmente na região pré-molar e molar sem cruzar a linha média (Chi, *et al.*, 2015).

Dentro de 24 horas após a fase prodrômica, múltiplas vesículas agrupadas aparecem. Geralmente curam sem cicatrizes dentro de cinco a 15 dias. O Herpes Labial pode causar dor, desconforto, inconveniência, e uma certa quantidade de sofrimento psicológico e social como resultado negativo de estética (Figura 19)(Chi, *et al.*, 2015).



Figura 18 – Infecção por HSV. Lesão na mucosa labial superior. Imagem retirada de Balasubramaniam, *et al.*, 2014

3.3.2.3 Diagnóstico laboratorial

O médico dentista com um total conhecimento das manifestações clínicas pode realizar um diagnóstico seguro da infecção por HSV. O diagnóstico de Gengivostomatite Herpética Primária é geralmente definido pelas manifestações clínicas. Uma vez que os sinais e sintomas destas infecções podem ser confundidas com outras, pode ser realizado o diagnóstico laboratorial para a sua confirmação (Balasubramaniam, *et al.*, 2014).

Os exames laboratoriais podem ser necessários ainda para o diagnóstico de lesões atípicas de infecção por HSV, bem como na avaliação de pacientes imunocomprometidos com lesões atípicas para a execução de um diagnóstico definitivo. Como exemplos desses testes, temos:

- Testes Citológicos

A análise é realizada por observação microscópica de um esfregaço de células epiteliais tendo por base a suspeita de uma lesão. Podem ser utilizados vários tipos de corantes, o mais comum é a coloração de Giemsa. Pode também ser utilizado um corante fluorescente (*e.g.* isocianato de fluoresceína) marcado com um anticorpo monoclonal (Balasubramaniam, *et al.*, 2014).

- Testes de reação em cadeia da polimerase (PCR)

É o método com maior sensibilidade para o diagnóstico por HSV. PCR não requer vírus viáveis ou células infetadas para a deteção. A deteção por PCR em tempo

real tem uma elevada sensibilidade e especificidade permitindo discriminar os tipos de HSV. A detecção do ADN viral por PCR é considerado o teste de eleição para o diagnóstico de HSV (Balasubramaniam, *et al.*, 2014)

- Testes serológicos – detetam a presença de anticorpos (anti-HSV IgM e IgG), no sangue ou no fluído gengival de um paciente.

A infeção primária por HSV está associada a um aumento de anticorpos da classe IgM seguido, várias semanas mais tarde, por títulos de anticorpos de IgG. Os indivíduos com infeções recentes têm maior probabilidade de um resultado positivo com anticorpos das classes IgG e IgM. O teor de IgM é geralmente negativo no caso de infeção por HSV secundária ou recorrente (George & Anil, 2014).

3.3.2.4 Tratamento, Prevenção e Controlo

O vírus Herpes Simples continua a ser considerado um grande problema de saúde global, estando diversos tratamentos disponíveis para doenças primárias e recorrentes. No entanto, uma vez que muitas das infeções são assintomáticas, a difusão do vírus está constantemente a aumentar. Não existe ainda vacina para este vírus (Galdiero, *et al.*, 2013).

Desde a introdução do Aciclovir (ACV), em 1980, tem havido alguns grandes avanços no tratamento e prevenção das infeções virais por HSV. O ACV é o que mais se destaca como o fármaco mais efetivo e o menos tóxico até à atualidade (Galdiero, *et al.*, 2013).

O ACV e seus derivados estão disponíveis para a aplicação clínica, e estes agentes são amplamente utilizados para o tratamento de infeções por HSV, com elevada taxa de sucesso, no entanto o tratamento a longo prazo pode conduzir a resistência ao fármaco. A resistência a ACV é assim, um problema importante, havendo a necessidade de estudar novos agentes seguros e eficazes de maneira a erradicar HSV, sendo esta uma prioridade de saúde pública global (Galdiero, *et al.*, 2013; Jiang, *et al.*, 2016). Algumas estirpes de HSV são resistentes ao ACV, contudo esta resistência ocorre raramente nos pacientes imunocompetentes (0,1% a 0,7%),

enquanto que, nos pacientes imunocomprometidos pode atingir 4% a 14%. Os mecanismos de resistência conhecidos são: Ausência ou diminuição de síntese da enzima timidina cinase, e menos frequente a alteração da especificidade enzima/substrato e também modificações da enzima polimerase de ADN (Barosso, *et al.*, 2014).

Valaciclovir e Famciclovir são também agentes antivirais comuns administrados para o tratamento de infecções primárias, sendo menos eficazes em doses diárias, que o Aciclovir, devido à sua maior biodisponibilidade (Balasubramaniam, *et al.*, 2014).

O tratamento da infecção primária por HSV é geralmente um tratamento paliativo. Os sintomas leves podem ser controlados por cuidados de suporte, incluindo a ingestão de fluídos, a administração de paracetamol para reduzir a febre e de anestésicos tópicos, como a lidocaína, para diminuir a dor. Nos primeiros onde existe erupção de vesículas, a administração de medicamentos antivirais podem ser úteis para acelerar o desaparecimento das lesões por inibição da replicação de ADN em células infetadas pelo HSV (Balasubramaniam, *et al.*, 2014).

3.3.2.5 Patogénese e Imunidade

O HSV é considerado um agente patogénico humano, que provoca lesões mucocutâneas na cavidade oral ou infecções genitais. São ubíquos e latentes e, uma vez ocorrida a primo-infecção, permanecem no organismo infetado durante toda a vida (Jiang, *et al.*, 2016).

O vírus entra através das mucosas ou da pele lesadas iniciando a sua replicação nas células da derme e da epiderme. A infecção inicial pode ser subclínica, sem formação de lesões, mas a replicação viral que ocorre é suficiente para as terminações nervosas (Barosso, *et al.*, 2014).

O período de incubação após a exposição geralmente varia de 2 a 12 dias. A primo-infecção, ocorre em indivíduos suscetíveis após a primeira exposição ao vírus, resultando, uma erupção vesiculoulcerativa, a Gengivoestomatite Herpética Primária, que ocorre nos tecidos orais e periorais, geralmente no local do contacto inicial (Jiang, *et al.*, 2016).

Após a resolução de uma infecção primária por HSV, o vírus migra para o gânglio trigeminal, onde é capaz de permanecer no estado latente. A reativação deste vírus pode ocorrer devido a vários fatores como: exposição ao frio, exposição à luz solar, *stress*, trauma, ou imunossupressão, causando infecção recorrente (Balasubramaniam, *et al.*, 2014).

Durante este período não há produção de infecção viral. Uma vez que o HSV pode permanecer em estado de latência, com o potencial de recorrência assintomática, o indivíduo infetado é uma fonte vitalícia de contágio (Jiang, *et al.*, 2016).

O vírus quando reativado percorre no sentido retrógrado do nervo trigêmio até à superfície epitelial originalmente infetada, resultando uma erupção vesículo-ulcerativa focal (herpes oro-labial). A lesão é limitada, uma vez que as células do sistema imunitário já foram anteriormente sensibilizadas e guardam memória (imunidade adquirida) aos antígenos do HSV, não havendo desta forma sinais sistêmicos (Jiang, *et al.*, 2016).

3.3.2.6 Epidemiologia

Os vírus HSV são frequentemente encontrados em seres humanos, e a sua prevalência está influenciada de forma significativa de acordo com a etnia, sexo e a localização geográfica dos indivíduos infetados (Suazo *et al.*, 2015).

São consideradas as infecções virais mais comuns, onde 60% a 95% da população está infetada com pelo menos um destes vírus. O HSV1 é frequentemente associada a infecções na mucosa oral e o HSV2 a infecções genitais (Galdiero *et al.*, 2013; Jiang *et al.*, 2016).

Cerca de 90% da população mundial até aproximadamente aos 40 anos é seropositivo, e cerca de 40% dos indivíduos portadores do vírus são afetados pelas infecções recorrentes (George & Anil, 2014).

O vírus HSV1 está entre os vírus patogénicos com maior expressão a nível de distribuição global, longevidade no hospedeiro, e sintomas após exposição (Suazo, *et al.*, 2015).

A prevalência da infecção por HSV1- é superior à prevalência da infecção por HSV2 (Suazo, *et al.*, 2015). Estima-se que 3,7 bilhões de pessoas a nível mundial,

com menos de 50 anos de idade (67% da população), estejam infectados por HSV1 com maior prevalência em África (87%) e menor na América (40 a 50%). Por sua vez a infecção por HSV2 ocorre em 417 milhões de pessoas, com idades compreendidas entre os 15-49 anos (11%) (WHO, 2016).

A transmissão do HSV ocorre quando a mucosa ou pele com algum tipo de lesão abrasiva entra em contato direto com secreções que contenham o vírus, como a saliva. Geralmente, o vírus HSV1 tem uma fácil transmissão oral, através do contato entre mucosas e pele, partilhas de escovas de dentes, copos ou outros objetos contaminados pela saliva por via oral e o HSV2- é transmitido por via sexual, por autoinoculação ou transmissão durante o parto, sendo esta última a responsável pela maioria dos casos de transmissão vertical (Barroso, *et al.*, 2014).

3.3.3 VÍRUS DE EPSTEIN-BARR (EBV)

3.3.3.1 Estrutura e Replicação

O vírus de Epstein-Barr (EBV), ou Herpes Vírus Humano-4, é um membro da família *Herpesviridae*, subfamília *Gammaherpesvirinae*, que infectam os linfócitos B e células epiteliais, mas que também podem infectar monócitos, células de Langerhans, e linfócitos T (Khammissa, Fourie, Chandran, Lemmer & Feller, 2016).

É constituído por uma cadeia dupla linear de ADN, com cerca de 150nm, um invólucro lipídico (que contém as glicoproteínas da membrana) e uma nucleocápside icosaédrica formado por 162 capsómeros (Barroso, *et al.*, 2014).

O modelo de replicação é o mesmo descrito na replicação geral da família *Herpesviridae* (Barroso, *et al.*, 2014).

O recetor primário para o EBV também é o recetor para a fração C3d do sistema do complemento. Infeta células B onde estabelece a infecção lítica, com a morte da célula e em algumas células epiteliais da orofaringe e nasofaringe onde estabelece a infecção latente (Barroso, *et al.*, 2014).

A infecção latente por EBV tem início com a entrada do genoma no núcleo da célula, onde é replicado. Não há produção de partículas virais mas há expressão de três proteínas membranares de infecção latente (LMP 1-3) e seis antígenos nucleares de EBV (EBNA 1-6). Estas proteínas participam no crescimento e transformação dos

linfócitos B, na regulação do ciclo de vida viral e na modulação de diversos mecanismos de regulação da célula hospedeira (Barroso, *et al.*, 2014; Khammissa, *et al.*, 2016).

Na infecção latente, os genes codificados pelo EBV incluem seis antígenos nucleares (EBNA 1 , 2 , 3A , 3B , 3C , e LP), três proteínas de membrana latentes (LMP 1 , 2A, e 2B), e dois pequenos ARNs codificados pelo EBV (EBER1 e EBER2) (Zhang, *et al.*, 2014).

3.3.3.2 Manifestações Clínicas

Mononucleose Infeciosa

Ocorre especialmente em adolescentes e jovens adultos em países desenvolvidos, que apresentam uma doença aguda caracterizada por dor de garganta, linfadenopatias cervicais, febre e fadiga. Os sinais clínicos visíveis são a faringite exsudativa com edema da úvula ou das amígdalas; petéquias no palato na junção do palato duro com o palato mole (Figura 20). Na ausência de complicações evolui espontaneamente para a cura (Dunmire, Grimm, Schmeling, Balfour & Hogquist, 2015). O período de incubação da mononucleose infecciosa varia entre 32 a 49 dias (Balfour, Dunmire & Hogquist, 2015).



Figura 19 – Faringite exsudativa com edema da úvula, 5 dias após o início da mononucleose infecciosa. Imagem adaptada de Balfour, *et al.*, 2015

Para além da associação etiológica com a mononucleose infecciosa, o vírus tem sido associado a certas doenças malignas, como o linfoma de Burkitt e a leucoplasia oral pilosa (Thorley-Lawson, Hawkins, Tracy, & Shapiro, 2013).

Linfoma de Burkitt

O EBV é considerado o agente etiológico em 95% dos casos de Linfoma de Burkitt (LB) (Dunmire, *et al.*, 2015). Clinicamente, este linfoma ocorre especialmente em crianças, com um pico de incidência entre os 3 a 8 anos, acometendo, principalmente, o género masculino e com predileção para os ossos gnáticos como é o caso da mandíbula e maxila (Regezi, 2013).

Existe uma associação entre o LB e a malária causada pelo *Plasmodium falciparum*, esta está bem demonstrada pela sobreposição geográfica destas duas patologias, na África equatorial. Alguns estudos recentes sugerem que a infeção por *P. falciparum* constitui um fator de risco para o desenvolvimento do LB. Foi demonstrado num estudo em células humanas e no modelo animal que o protozoário *P. falciparum* provoca uma expansão da população dos linfócitos B infetados pelo vírus, desregula a enzima AID (desaminase induzida por ativação), levando a alteração do ADN, translocações do c-myc e LB (Thorley-Lawson, Deitsch, Duca & Torgbor, 2016).

Clinicamente os sinais mais frequentes são tumefação da região, destruição das corticais ósseas, evolução rápida (característica de malignidade) e mobilidade dentária (Figura 21). O sintomas manifestam-se sob a forma de dor, parestesia e/ou sensibilidade. É realizado o diagnóstico diferencial com outros linfomas. A confirmação do diagnóstico é feita com exame o anatomopatológico e a técnica de imunohistoquímica (Santos, Danda & Teixeira, 2015).



Figura 20 – Linfoma de Burkitt. Lesão associada à infeção por EBV, no palato, com destruição dentária e obstrução nasal parcial.

Leucoplasia Oral Pilosa

A Leucoplasia Ora Pilosa é uma lesão de coloração branca, assintomática, com a superfície pilosa, não removível que afeta principalmente o bordo lateral da língua, uni ou bilateralmente (Figura 22). Afeta severamente indivíduos imunocomprometidos, principalmente as pessoas infectadas com VIH (Khammissa, *et al.*, 2016).

Esta lesão não tem qualquer potencial maligno, e como regra não necessita de tratamento. Cerca de 10 % dos casos podem melhorar ou até resolver espontaneamente, através de melhoria do estado imunitário após instituição do tratamento anti-retroviral altamente ativo. Caso seja necessário recorrer a tratamento com o aciclovir, crioterapia, tratamento a laser, excisão cirúrgica, ou a aplicação tópica de retinóides podem amenizar a lesão, a recidiva pode ocorrer (Khammissa, *et al.*, 2016).



Figura 21 – Lesão leucoplasia pilosa oral do bordo lateral direito da língua. Imagem retirada de Khammissa, *et al.*, 2016

3.3.3.3 Patogénese e Imunidade

São conhecidos dois padrões de infeção: a forma lítica, ou replicativa, que ocorre episodicamente e caracteriza-se pela libertação de vírus na circulação e a forma latente, na qual o EBV se associa ao genoma das células B, sem haver produção viral (Zhang, *et al.*, 2014).

Os homens homossexuais são mais propensos a ser infectados por EBV2 e a frequência da infeção está correlacionada com o número de parceiros sexuais (Khammissa *et al.*, 2016). O potencial oncogénico do tipo EBV1 é superior do que do

EBV2-, desempenhando um papel na patogénese do carcinoma da nasofaringe (Khammissa, *et al.*, 2016).

O EBV pode infetar de forma eficiente os linfócitos B e as células epiteliais orais. Desconhecem-se quais das células são inicialmente infetadas na cavidade oral durante a infeção primária (Zhang, *et al.*, 2014).

A reativação de uma infeção latente pelo EBV nestas células pode resultar numa infeção produtiva com a libertação de partículas infecciosas a partir de epitélio oral para o fluído oral com o potencial de transmissão viral. O vírus pode estar presente no fluido oral de indivíduos com infeção produtiva assintomática, que, em seguida, têm a capacidade de transmitir o vírus a indivíduos não infetados, ou a indivíduos infetados por genótipos diferentes (Khammissa, *et al.*, 2016).

Durante a infeção primária pelo EBV, elementos do sistema imune inato, tais como as citocinas, células NK, células dendríticas e outros componentes imunológicos desempenham um papel importante no controlo da infeção (Khammissa, *et al.*, 2016).

3.3.3.4 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico pode ser feito através das manifestações clínicas e confirmado com o diagnóstico laboratorial através da análise direta de amostra da lesão, através do esfregaço de Tzanck ou uma amostra de biópsia. Um diagnóstico definitivo pode ser feito pela demonstração de antigénios, utilizando a técnica de imunofluorescência ou o método da imunoperoxidase, ou ADN virais, através da hibridização *in situ* na amostra da lesão ou da PCR (Regezi, 2013).

3.3.3.5 Tratamento, Prevenção e Controlo

Não há atualmente nenhuma vacina ou tratamento eficaz para as doenças relacionadas com o EBV (Dunmire, *et al.*, 2015).

Não há um protocolo terapêutico para a mononucleose infecciosa. Valaciclovir é uma boa opção para o controlo de sintomas pois tem muito poucos efeitos

colaterais. Os corticosteróides são frequentemente prescritos para tratar as complicações inflamatórias (Balfour, *et al.*, 2015).

O Linfoma de Burkitt tem como tratamento de eleição a quimioterapia (Santos, *et al.*, 2015).

3.3.3.6 Epidemiologia

O EBV é um vírus latente, capaz de permanecer longos períodos inativo e encontra-se distribuído mundialmente. Estudos epidemiológicos indicam que cerca de 90% da população mundial humana está infetada ou já foi infetada uma vez durante a sua vida por este vírus (Thorley-Lawson, *et al.*, 2013).

A prevalência da infeção por EBV1 e por EBV2 difere de acordo com a localização geográfica, a infeção por EBV1 ocorre com maior frequência na Europa e na América do Norte e por EBV2 em África e na Oceânia (Thorley-Lawson, *et al.*, 2013).

O grau de contagiosidade é baixo, havendo necessidade de contacto íntimo (transferência de saliva através do beijo, daí a designação de “doença do beijo”) entre um indivíduo suscetível e um portador assintomático. A eliminação assintomática através das secreções da orofaringe, corresponde ao principal modo de disseminação do vírus. Cerca de 12 a 25% dos adultos saudáveis eliminam o vírus de Epstein-Barr, mas taxas superiores são encontradas nos doentes com algum grau de imunodepressão, como nos doentes submetidos a transplantes, doentes com leucemia, linfomas ou nos doentes infetados pelo VIH (Barroso, *et al.*, 2014).

Embora menos comum, a infeção por EBV pode ser transmitida através de transfusão sanguínea, transplantes de órgãos e na amamentação. A transmissão sexual também está comprovada através das secreções do colo do útero (8,9%) e no sêmen (16,8%) (Khammissa, *et al.*, 2016).

A infeção primária tem dois picos de incidência, o primeiro que ocorre em crianças até 2 anos de idade, típico de países não industrializados com baixos padrões de higiene, sendo geralmente assintomática ou oligossintomática. O segundo, típico de países industrializados, ocorre em adolescentes e jovens adultos, em que 25 a 50% dos casos, tendo como manifestação clínica mais comum a Mononucleose Infeciosa (Cohen, Mocarski, Raab-Traub, Corey & Nabel, 2013).

Embora a infecção por EBV seja comum e ubíqua, as neoplasias que se lhe associam são particularmente raras e algumas situações têm uma distribuição geográfica restrita (Thorley-Lawson, *et al.*, 2013).

3.4 VÍRUS DA HEPATITE

3.4.1 VÍRUS DA HEPATITE B

3.4.1.1 Estrutura e Replicação

O vírus da hepatite B (HBV), da família *Hepadnaviridae* é um vírus de forma esférica e com cerca de 42 nm de diâmetro, que é constituído por uma nucleocápside de simetria icosaédrica dentro da qual está alojado o genoma viral. O invólucro viral é constituído por glicoproteínas de superfície, AgHBs, incorporadas numa membrana lipídica formada a partir de compostos da célula hospedeira (Figura 23). Essas proteínas estão envolvidas na ligação do vírus à célula hospedeira, bem como no processo de entrada do vírus nas células (Seeger & Mason, 2015).

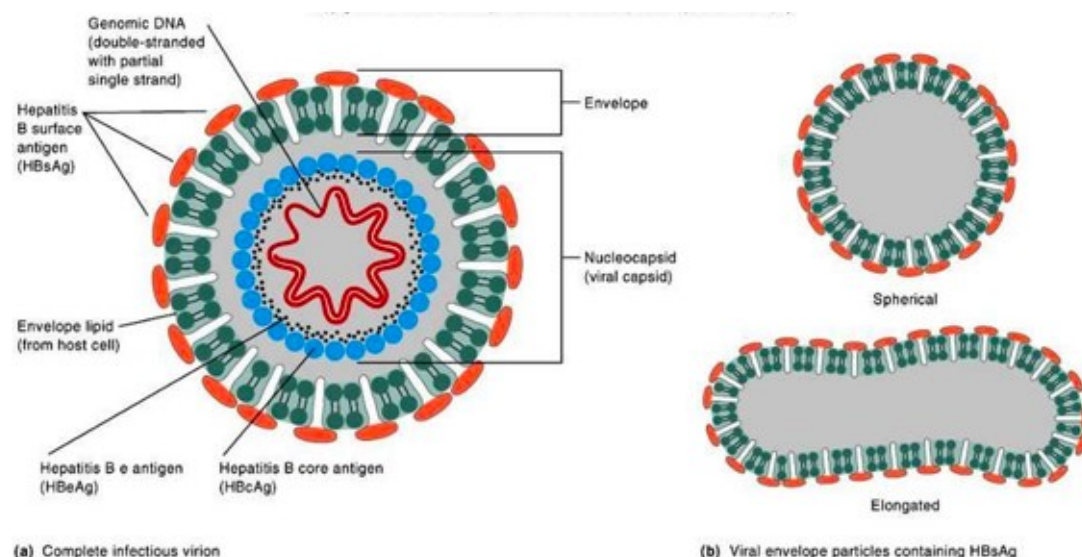


Figura 22 – Estrutura do vírus HBV. Imagem retirada de Seeger, *et al.*, 2015

O HBV tem tropismo hepático, pensa-se que a partícula viral se liga à célula hepática por um processo mediado pela proteína pré-S1. O mecanismo de entrada do vírus não é conhecido, mas é sugerido que ocorra por endocitose ou fusão direta com a membrana plasmática. Depois de ocorrer a descapsidação e a nucleocápside ser transportada do citoplasma para o núcleo do hepatócito, a cadeia de ADN incompleta vai ser reparada por enzimas virais e celulares, como a polimerase de ADN viral, e forma-se então um ADN circular fechado covalentemente (cccADN). A cccADN é crucial para a persistência da infecção por HBV, constituindo o reservatório viral. Todos os tipos de ARN são transcritos a partir do cccADN (Grimm, Thimme & Blum, 2011).

3.4.1.2 Patogénese e Imunidade

A resposta imunitária adaptativa parece ser responsável pela clearance viral e pela evolução de doenças durante a infecção pelo HBV. É geralmente reconhecido que a resposta humoral/inata contribui para a clearance das partículas em circulação e para a prevenção da disseminação da infecção no hospedeiro, enquanto a resposta celular/adaptativa contribui para a eliminação de células infetadas (Chisari, Francis, Isogawa & Wieland, 2010).

A eliminação do HBV é dependente da resposta dos linfócitos T, sendo que no caso de infeções agudas em que a infecção não ocorre, a resposta dos linfócitos T é intensa, policlonal e multiespecífica; por outro lado, em doentes cronicamente infetados, a resposta dessas mesmas células é fraca e pouco específica (Chisari, *et al.*, 2010).

O potencial patogénico e antivírico dos linfócitos T citotóxicos (CTLs) na resposta ao HBV foi comprovado e sabe-se até que, os CTLs são eles são capazes de eliminar os intermediários de HBV do fígado, através da secreção de citocinas inflamatórias tipo I, limitando a disseminação do vírus para as células não infetadas e diminuindo o grau imunopatológico (Chisari, *et al.*, 2010).

A infecção persistente caracteriza-se por uma fraca resposta imunitária adaptativa, que parece ser devido ao ineficiente *priming* celular de linfócitos T CD4+ nos primeiros estádios da infecção e consequente desenvolvimento de resposta insuficiente pelos linfócitos T CD8+. Outros fatores podem contribuir para a

persistência viral, como por exemplo: tolerância imunológica, mutação e inativação de epítomos ou descontrolo da replicação viral (Chisari, *et al.*, 2010).

3.4.1.3 Epidemiologia

A hepatite B é uma infeção viral que atinge o fígado e que pode originar doenças agudas ou crónicas. Estima-se que 400 milhões de pessoas em todo o mundo, estejam cronicamente infetadas por HBV (Grim, *et al.*, 2010) e, todos os anos, cerca de um milhão de pessoas sofrem de complicações hepáticas – como cirrose e carcinoma hepatocelular - decorrentes da infeção viral (Grim, *et al.*, 2010).

A prevalência da hepatite B é maior na África subsariana e Ásia oriental, locais onde 5 a 10% da população adulta está cronicamente infetada. Também na Amazónia e em parte da Europa central e oriental, as taxas de infeção crónica são elevadas. Já a Europa ocidental e América do Norte têm taxas de infeção inferiores a 1%. A hepatite B é um problema grave de saúde, embora exista uma vacina contra o HBV, desde 1982, a qual apresenta uma alta eficácia na prevenção e evolução da infeção (WHO, 2002).

3.4.1.4 Diagnóstico Laboratorial

Clinicamente, não é possível distinguir a hepatite causada por HBV de hepatites causadas por outros vírus, sendo por isso fundamental o diagnóstico laboratorial. Existem testes para diagnosticar e monitorizar a infeção por HBV, sendo possível distinguir se a infeção está na fase crónica ou aguda (WHO, 2016).

Os testes usados para diagnosticar o HBV centram-se na deteção de antígenos de superfície HBsAg (WHO, 2016).

A infeção aguda por HBV é caracterizada pela presença de HBsAg e anticorpos IgM contra o antígeno do core HBcAg. Na fase inicial da infeção, também é detetável o antígeno HBeAg. Este é um marcador que traduz elevados níveis de replicação viral e a sua deteção permite identificar indivíduos infetados e altamente contagiosos (WHO, 2016).

No caso de estarmos perante uma infeção crónica, a presença permanente de HBsAg (pelo menos durante 6 meses) é suficiente para estabelecer o diagnóstico. A persistência desse antígeno é um marcador de risco para o desenvolvimento de doenças hepáticas crónicas e carcinoma hepatocelular (WHO, 2016).

3.4.1.5 Tratamento, Prevenção e Controlo

Existe comercializada, desde 1982, uma vacina para prevenir a infeção por HBV e esta é a via mais eficaz e importante para prevenir a infeção. É recomendado, pela OMS, que a vacina seja administrada a todas as crianças em três ou quatro doses, sendo que a primeira dose deve ser administrada nas primeiras 24 horas após o nascimento. A administração correta da vacinação garante níveis de anticorpos protetores em mais de 95% das crianças e adultos, sendo a proteção contra a infeção garantida pelo menos durante 20 anos ou provavelmente toda a vida (WHO, 2016).

Devem ser vacinadas:

- Menores de 18 anos que não tenham recebido a vacina, caso vivam em zonas de baixa ou media endemicidade (WHO, 2016);
- Pessoas com alto risco de adquirir infeção como por exemplo, doentes que façam hemodiálise, presos, toxicodependentes, profissionais de saúde e pessoas com possibilidade de exposição ocupacional (WHO, 2016);

Além da vacinação, algumas medidas/cuidados básicos podem ajudar a prevenir o contágio por HBV, como: maior controlo com os dadores de sangue; práticas seguras aquando da administração de injeções; relações sexuais protegidas com preservativo (WHO, 2016).

Em termos de tratamento da infeção por HBV, não existe um tratamento específico para a infeção aguda. No entanto, há alguns cuidados que devem ser mantidos tais como, equilíbrio nutricional e substituição dos fluídos perdidos no decorrer de diarreias e vômitos que possam ocorrer (WHO, 2016).

A infeção crónica pode ser tratada com recurso a fármacos, nomeadamente agentes antivirais. Embora não existam fármacos capazes de erradicar completamente

a infecção por HBV, sabe-se que a sua utilização permite aumentar e melhorar o tempo de vida destes doentes. Atualmente, o objetivo da terapêutica é suprimir a replicação viral do HBV pois sabe-se que essa supressão geralmente resulta na redução da atividade histológica e bioquímica da hepatite crónica, e consequentemente o risco de progressão para cirrose (Grimm, *et al.*, 2011).

Existem dois tipos de fármacos que podem ser usados no tratamento da infecção por HBV:

- Análogos dos Nucleósidos/Nucleótidos (NAs) – lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir – são inibidores competitivos da polimerase viral pelo que inibem a replicação viral (Grimm, *et al.*, 2011).
- Interferão - IFN- α convencional e IFN- α peguilado (pegIFN-a) – cujo mecanismo de ação é complexo e envolve indução de genes (de estimulação de genes) do IFN e manutenção da resposta antiviral das células hospedeiras (Grimm, *et al.*, 2011).

A OMS (2016) recomenda a utilização de tratamento oral com tenofovir ou entecavir pois:

- são os fármacos mais potentes na supressão viral;
- existem menos resistências a estes fármacos do que a outros;
- os regimes terapêuticos são simples;
- apresentam poucos efeitos secundários.

Qualquer tratamento para a infecção por HBV exige monitorização do doente. Os regimes terapêuticos são complexos, e existem efeitos colaterais adversos pelo que é necessário fazer uma monitorização atenta dos doentes. De acordo, com a OMS a aplicação de IFN, via sistémica, deve ser considerado quando é necessário encurtar a duração do tratamento.

A investigação sobre a terapêutica da infecção por HBV mantém-se bastante ativa e novos alvos e metodologias têm sido constantemente procurados na tentativa de controlar esta infecção (Grimm, *et al.*, 2011).

O acesso quer ao diagnóstico quer ao tratamento desta infecção ainda é limitado, sendo que muitas pessoas não são diagnosticadas e outras são diagnosticadas

tardiamente, principalmente em países em desenvolvimento. Nos países considerados desenvolvidos, há acesso à cirurgia e quimioterapia em caso de HCC, que podem prolongar um pouco a vida. Por vezes recorre-se ao transplante hepático embora o seu sucesso seja muito variável (WHO, 2016).

3.4.2 VÍRUS DA HEPATITE C

3.4.2.1 Estrutura e Replicação

O vírus da Hepatite C (HCV) pertence à família *Flaviviridae*. É um vírus com cápsula cujo genoma, de 9.6 kb, é do tipo ssARN (+) (Douam, Ding & Ploss, 2016; Moriishi & Matsuura, 2012).

O genoma viral do HCV codifica uma única poliproteína que é posteriormente processada por proteases virais e celulares, dando origem a dois tipos de proteínas virais (Figura 24):

- **Proteínas estruturais englobam:** a proteína do core C; duas glicoproteínas do invólucro (E1 e E2) e a viroporina p7. Estas proteínas são as que fazem parte da estrutura viral.
- **Proteínas não estruturais:** NS2; NS3; NS4A; NS4B; NS5A; NS5B. São proteínas que estão envolvidas nos vários passos do ciclo de replicação do HCV.

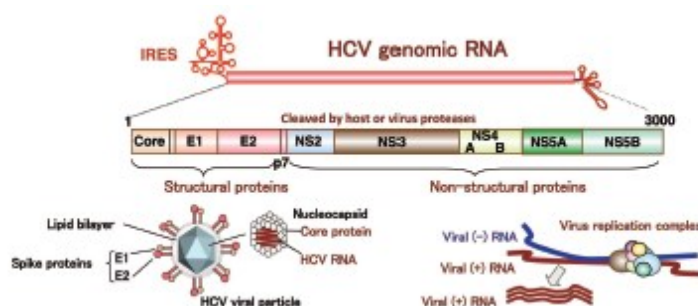


Figura 23 – Estrutura do HCV. A molécula ARN codifica uma poliproteína que é depois clivada e origina as proteínas estruturais e não estruturais. Retirado de Moriishi & Matsuura, 2012

O ciclo de replicação do HVC não está completamente esclarecido embora alguns estudos sugiram que o processo possa ser similar ao de outros vírus ssARN (+) (Moriishi & Matsuura, 2012).

Atualmente sabe-se que o ciclo de replicação ocorre nos hepatócitos e que está dividido em várias fases: ligação, internalização, descapsidação, replicação, montagem, geminação e liberação (Figura 25) (Moriishi & Matsuura, 2012).

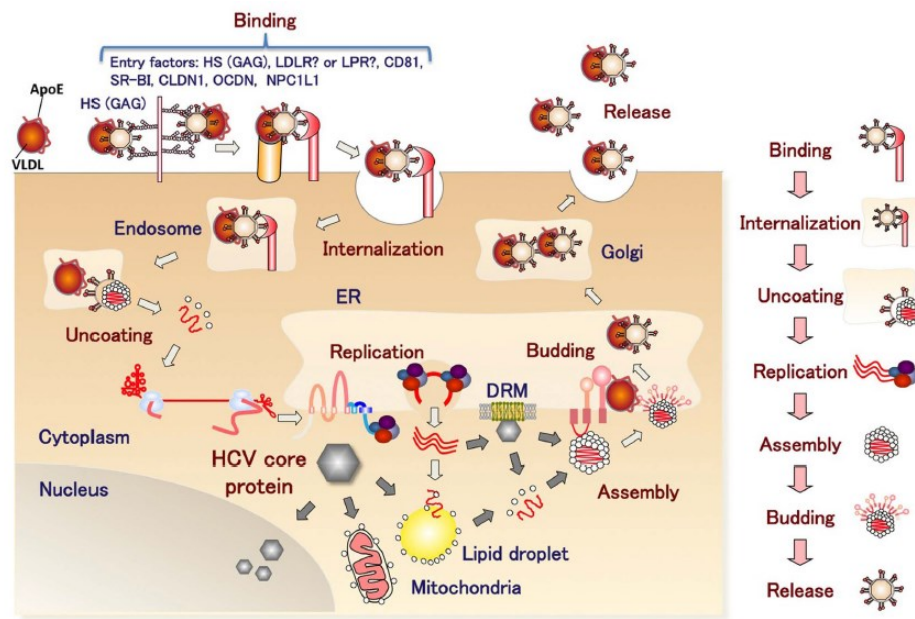


Figura 24 – Ciclo de Vida do HCV. Retirado de Moriishi & Matsuura, 2012.

A ligação das partículas virais aos hepatócitos é um passo crucial da infecção. O processo de ligação envolve interações entre diversos fatores virais e das células do hospedeiro. Depois da ligação inicial, a glicoproteína do envólucro viral E2 interage com a CD81 levando à ativação de várias vias de sinalização - onde estão envolvidas proteínas *tight junction*, como as claudina-1 (CLDN1) e a ocludina (OCLN), - que culminam com a entrada da partícula viral nos hepatócitos, por endocitose (Douam, *et al.*, 2016). Recentemente foi identificado o envolvimento de alguns receptores no processo de entrada do HCV, como por exemplo o receptor Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) e o receptor da transferrina-1 (Douam, *et al.*, 2016). É já no interior da célula hospedeira que vai ocorrer a descapsidação (Moriishi & Matsuura, 2012).

A replicação do ARN do HCV e a produção de novas partículas virais ocorre no retículo endoplasmático (RE) (Moriishi & Matsuura, 2012). Durante o processo, a proteína viral NS4B induz a formação de estruturas derivadas do RE onde existe compostos lipídicos e proteicos da célula hospedeira, também conhecidas como *web membranosas* (MW), e é nessas MW que ocorre a replicação do genoma viral (Douam, *et al.*, 2016; Moriishi & Matsuura, 2012)

No processo de produção de novas partículas virais estão envolvidas proteínas virais – NS4B, NS3, NS5B - e fatores da célula hospedeira – apoE, apoB, triglicéridos e miR-122 (Douam, *et al.*, 2016).

O mecanismo pelo qual as partículas de HCV são secretadas ainda está por clarificar (Moriishi & Matsuura, 2012).

3.4.2.2 Patogénese e Imunidade

O HCV transmite-se, principalmente, por via sanguínea. Uma pequena quantidade de sangue infetado é suficiente para que haja transmissão. A transmissão por via sexual é pouco frequente e o vírus não se propaga pela partilha de loiça ou outros objetos. Apesar de já ter sido detetado vírus na saliva, é pouco provável que ocorra transmissão por essa via, se não existirem feridas na boca (WHO, 2015).

A infeção aguda por HCV cura espontaneamente em 20 a 30% dos indivíduos infetados, pelo que, a maioria dos indivíduos infetados desenvolvem uma infeção crónica, havendo alterações permanentes na resposta do sistema imunitário inato e adaptativo (Douam, *et al.*, 2016).

A inflamação hepática é reconhecida como uma das complicações mais evidente da infeção por HCV. Essa resposta inflamatória resulta da produção de citocinas inflamatórias e de IFN, por alteração de vias do sistema imunitário inato. A produção de citocinas inflamatórias é induzida pelos *Toll Like Receptors 3* (TLR-3) aquando do reconhecimento do ARN viral; já a produção de IFN é induzida por dois recetores RIG-I-like (RLRs): o gene indutor do ácido retinóico-1 (RIG-1) e a proteína associada à diferenciação do melanoma (MDA-5). O papel da MDA-5 no decorrer da infeção por HCV tem vindo a ganhar grande destaque. Recentemente, foi descrito que na tentativa de ultrapassar o sistema imunitário inato das células hospedeiras, as proteínas virais NS3-4A e NS4B tentam inibir a ativação dos RLRs e dos TLRs, bem

como a produção de IFN. Estes factos são importantes na compreensão dos primeiros estádios da infeção por HCV, bem como na compreensão da sua persistência (Douam, *et al.*, 2016).

A infeção crónica por HCV está frequentemente associada ao desenvolvimento fenómenos de autoimunidade (Douam, *et al.*, 2016) Atualmente, reconhece-se que a infeção por HCV está relacionada, não só com a inflamação hepática crónica, mas também com o desenvolvimento de complicações extra-hepáticas como: diabetes, hepatite autoimune, tiroidites, doenças cardíacas e doenças autoimunes sistémicas – artrite, síndrome Sjogren, anemia hemofílica (Douam, *et al.*, 2016)

A cronicidade da infeção, bem como o aparecimento de fenómenos de autoimunidade estão mais associadas a alterações que surgem na resposta do sistema imunitário adaptativo (Douam, *et al.*, 2016)

A falha no controlo da infeção por parte do sistema imunitário inato leva ao desenvolvimento de uma resposta por parte do sistema imunitário adaptativo, o qual vai ativar células T específicas contra para o HCV e induzir a produção de anticorpos neutralizantes de HCV (Douam, *et al.*, 2016).

Embora os mecanismos que levam a que se desenvolva uma infeção crónica não sejam bem compreendidos ainda, já existem alguns factos conhecidos. A disfunção dos linfócitos T durante a infeção por HCV, bem como a disfunção de vários mecanismos moleculares parecem contribuir para a persistência da infeção crónica e para uma ineficiente resposta do sistema imunitário adaptativo. Durante a infeção crónica, a contínua estimulação antigénica parece aumentar a expressão de recetores inibitórios nos linfócitos T citotóxicos (CTLs), fazendo com que as funções dessas células sejam alteradas/inibidas (Douam, *et al.*, 2016)

Os regimes terapêuticos com agentes antivirais diretos (DAAs) têm mostrado capacidade de restabelecer a resposta dos linfócitos T CD8+, e a inibição da replicação viral tem-se mostrado útil para restabelecer a disfunção dos linfócitos T (Douam, *et al.*, 2016).

3.4.2.3 Epidemiologia

De acordo com a OMS, atualmente, o vírus da hepatite C (HCV) infeta cronicamente cerca de 130 a 150 milhões de indivíduos em todo o mundo (Douam et al., 2016). Geograficamente esta é uma infecção que ocorre em todos os continentes, sendo os mais afetados a África e a Ásia central e oriental (WHO, 2015). Apesar de já existirem tratamentos que curam esta infecção, estes têm custos muito elevados pelo que poucas pessoas podem realizá-los e há grupos de risco nos quais os tratamentos não devem/podem ser administrados – doentes com carcinoma hepatocelular ou com doenças hepáticas induzidas pelo HCV. Por estas razões, a necessidade de procurar uma solução profilática ou preventiva para a infecção por HCV, é urgente (Douam, *et al.*, 2016).

3.4.2.4 Diagnóstico Laboratorial

A infecção por HCV é diagnosticada em dois passos. Primeiro fazem-se testes serológicos que detetam a presença de anticorpos anti-HCV. Se esses testes derem positivo, é necessário fazer testes para detetar, quantificar e caracterizar o ARN genómico viral, de forma a confirmar uma infecção crónica ou não. Caso o diagnóstico de infecção por HCV seja confirmado, deve verificar-se se existem ou não lesões hepáticas, como cirrose ou fibrose, através de biopsia ou usando testes não invasivos (WHO, 2015).

3.4.2.5 Tratamento, Prevenção e Controlo

Apesar de existirem várias investigações em curso, atualmente, não existem vacinas capazes de prevenir a infecção por HCV.

Os indivíduos infetados devem ser alertados para evitarem o consumo de álcool e para a utilização de preservativo durante o ato sexual, de forma a evitar o contágio do parceiro (Dhawan, 2016). Em grupos de risco e mesmo para pessoas não infetadas, devem ser tomadas medidas de sensibilização e informação sobre a infecção, suas implicações e cuidados a ter para minimizar o contágio (WHO, 2015).

Atualmente, já existem medicamentos com capacidade de eliminar a infecção por HCV. A instituição de uma terapêutica em indivíduos com HCV tem dois objetivos: erradicar o vírus e prevenir a progressão de doenças hepáticas (Al., 2016).

Uma vez que existem múltiplos genótipos do HCV, que nem em todos os indivíduos pode/deve ser instituída terapêutica, os casos têm que analisados de forma individualizada (Dhawan, 2016).

Sempre que a situação clínica o exija, antes de ser instituída uma terapêutica anti-HCV, devem ser avaliado o cumprimento dos seguintes critérios: (Dhawan., 2016)

- Idade superior a 18 anos;
- Resultados que evidenciem a presença de anticorpos HCV e ARN viral;
- Doenças hepáticas compensadas;
- Parâmetros hematológicos e bioquímicos aceitáveis (creatinina < 1.5mg/dl; hemoglobina > 13 g/dl ou 12 g/dl em homens ou mulheres, respetivamente);
- Vontade de ser tratado e adesão à terapêutica;
- Não haver contraindicações;

Pacientes com enzimas hepáticas normais e com poucas alterações histológicas, o tratamento deve ser evitado.

Embora tenha sido muito útil e se tenha tornado no tratamento “clássico” para a infecção HCV, a combinação Ribavirina com IFN é, no entanto, limitada pois apesar de representar a cura para 80% das infecções pelos genótipos virais 2 e 3, para os genótipos 1 e 4 só é eficaz em 40-50% dos casos. Os efeitos adversos - anemia, complicações metabólicas, gastrointestinais, neuropsiquiátricas e outros – é outro dos problemas identificado (Dhawan., 2016).

Mais tarde, surgiu a classe de Agentes Antivirias Diretos –DAAs – que atuam diretamente em alvos que estão envolvidos na replicação viral do HCV (Dhawan., 2016).

Já existem produtos que combinam moléculas com diferentes mecanismos, como o Harvoni que combina ledipasvir – um inibidor da NS5A – com sofosbuvir. Muitas vezes a combinação com ribavirina ou IFN é necessária. Viekira Pak foi aprovado em Dezembro de 2014, e combina ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com

dasabuvir. Technivie foi aprovado em Julho de 2015, e combina ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. O Zepatier, combina elbasvir - um inibidor da NS5A - e grazoprevir - um inibidor da protease NS3/4A -, e foi aprovado em 2016. (Dhawan., 2016)

De acordo com o genótipo/combinação de genótipos quem cada indivíduo apresenta são prescritos diferentes regimes terapêuticos (Dhawan., 2016).

3.4.3 VÍRUS DA HEPATITE D

3.4.3.1 Estrutura e Replicação

O vírus da Hepatite D (HDV) é o menor vírus que conhecido capaz de causar infecção no ser humana. O vírus tem 36 nm e é esférico (figura 26). O seu genoma é circular e constituído por uma ssARN (-) muito pequena (1700 nucleótidos), em torno da qual existem cerca de 200 moléculas de antígenos HDAg: L-HDAg e S-HDAg. Por se tratar de um vírus cujo genoma não é capaz de se replicar sozinho, requerendo a presença de outros vírus como HBV, ele é muitas referido como tendo um genoma “incompleto” (defective satellite ARN vírus) (Barroso *et al.*, 2014).

A rodear o genoma e os antígenos HDAg existe o invólucro viral constituído por três proteínas de invólucro do HBV: pequenos antígenos de superfície da hepatite B (S-HsAg), HBsAg médios (M-HsAg) e HBsAg grandes (L-HsAg) (Barroso, *et al.*, 2014).

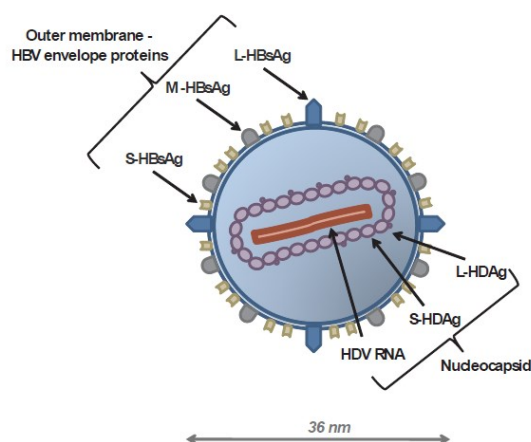


Figura 25 – Representação da estrutura do HDV

Sabe-se que o ciclo replicativo do HDV ocorre nos hepatócitos, no entanto muitos dos passos estão ainda por esclarecer (Abbas & Afzal, 2013).

O mecanismo de entrada do HDV nos hepatócitos ainda não está totalmente compreendido mas pensa-se que se assemelhe ao do HBV. Reconhece-se que os aminoácidos da região N-terminal do domínio pre-S1 dos L-HBsAg são indispensáveis para que o HDV entre nos hepatócitos (Abbas & Afzal, 2013).

Depois de entrar nas células, ocorre a descapsidação e os HDAG translocam o genoma viral para o núcleo. É no núcleo que ocorre replicação do genoma viral e sabe-se que as ARN polimerases I e II estão envolvidas no processo. A replicação tem início com a transcrição do antígenoma a partir do genoma viral. De seguida, o ARN anti-genómico, uma ribozima, é auto-clivado e ligado por ligases celulares. O ARN genómico é então produzido, no nucleoplasma, através do ARN anti-genómico. O mARN é transcrito e traduzido em HDAG. Assim, o HBV está envolvido na entrada no HDV no hepatócitos mas não parece ter qualquer envolvimento no ciclo replicativo desse vírus (Abbas & Afzal, 2013).

3.4.3.2 Patogénese e Imunidade

O HDV é transmitido pelo contacto com sangue ou fluidos corporais infetados. Há algumas evidências de transmissão sexual. O HDV replica-se apenas no hepatócitos e é o fígado, o órgão que mais danos sofre aquando da infeção por HDV. A resposta imunitária que medeia os danos hepáticos parece estar implicada na infeção por HDV, apesar de também ser reconhecido que o HDV tenha efeito citopático direto sobre os hepatócitos, particularmente em hepatites agudas. Os S-HDAG expressos pelos hepatócitos infetados parecem ser os responsáveis pelo efeito citopático, enquanto os L-HDAG são os responsáveis pela cronicidade da infeção, promovendo persistência do vírus (Barroso, *et al.*, 2014).

3.4.3.3 Epidemiologia

A hepatite D é uma infeção viral causada pelo HDV e que causa inflamação hepática nos indivíduos infetados. A infeção por HDV apenas ocorre em doentes co-

infetados com outros hepadnavirus - vírus que causam hepatite e cujo genoma é ss ADN – como o HBV (WHO, 2015).

Estima-se que 15 A 20 milhões dos indivíduos que estão infetados por HBV, apresentem também infeção por HDV (WHO, 2015).

O HDV está disseminado por todo, tal como o HBV, o mundo e infeta pessoas de todos os grupos etários, no entanto a sua distribuição não é uniforme. Zonas de elevadas prevalências são África central, países mediterrânicos, América do sul e Médio Oriente. Por outro lado, no mundo ocidental e industrializado, a infeção ocorre apenas em indivíduos toxicodependentes que usam drogas injetáveis (WHO, 2015).

3.4.3.4 Diagnóstico Laboratorial

O primeiro passo para que seja realizado o diagnóstico da infeção por HDV é a deteção de marcadores serológicos de HDV – ARN viral, HDAg e anti-HDV. A pesquisa desses marcadores realiza-se em indivíduos positivos para HBsAg e indivíduos que pertençam a grupos de risco como utilizadores de drogas intravenosas, doentes em hemodiálise e pessoas que tenham exposição ocupacional (Barroso, *et al.*, 2014).

3.4.3.5 Prevenção, Tratamento e Controlo

Uma vez que a presença de HBV é necessária para que haja replicação do HDV, as terapêuticas para esta infeção visam eliminar ambos o vírus (Roguljic, *et al.*, 2015).

O HDV considera-se erradicado se após 6 meses de terapêutica, o ARN viral e os HDAg forem negativos. É possível que, em indivíduos com HBsAg positivos, haja reativação do HDV pois os testes que detetam este vírus, não são capazes de o detetar se a carga viral for inferior a 1000 cópias/ml. Por isso, para se considerar que houve cura completa desta infeção, não basta obter resultados negativos para o ARN do HDV e HDAg, é também necessário que os HBsAg sejam também negativos de forma persistente (Roguljic, *et al.*, 2015).

Atualmente, a única terapia aprovada para a Hepatite D é Interferão- α Standart (IFN- α), sendo que a administração de altas doses em duração prolongada resulta na normalização da alanina transferase, eliminação do ARN do HDV e na melhoria histológica em 50% dos doentes com hepatite D crónica. A duração do tratamento é discutível sendo preciso contrabalançar riscos e benefícios. Infelizmente, esta terapêutica é insuficiente para a maioria dos doentes com hepatite D crónica e ocorrem muitas recaídas após cessação do tratamento (Roguljic, *et al.*, 2015).

A terapêutica com IFN-Peg- α foi hipótese mas só se mostrou mais eficaz em alguns grupos de doentes (Roguljic, *et al.*, 2015).

Os esquemas posológicos e os tempos de terapêutica têm que ser adaptadas em cada doente (Roguljic, *et al.*, 2015).

O transplante hepático é uma hipótese para os doentes que tenham hepatites fulminantes ou hepatites crónicas muito avançadas (Roguljic, *et al.*, 2015).

Em termos preventivos, não existe nenhuma vacina que evite a infeção por HDV. No entanto, uma vez que esta infeção apenas ocorre na presença do HBV, a vacinação que previne a infeção por HBV acaba por prevenir indiretamente a infeção por HDV (Roguljic, *et al.*, 2015).

A educação das populações e sensibilização para a infeção é fundamental para que haja redução dos riscos comportamentais que facilitam a transmissão (WHO, 2015).

3.5 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (VIH)

3.5.1 Estrutura e Replicação

O VIH é um vírus que pertence à família *Retroviridae*. É constituído por duas cópias idênticas de ARN de polaridade positiva, que se encontram dentro da cápside com morfologia cónica. Contém um invólucro formado pela bicamada lipídica semelhante à das células humanas, a matriz e duas proteínas - transmembranar e de superfície; no interior do invólucro encontram-se o material genético e as restantes proteínas virais. O genoma é composto por genes que codificam para as proteínas estruturais (*gag*, *pol* e *env*); por genes que codificam para as proteínas regulatórias

(*tat* e *rev*); e por genes que codificam proteínas acessórias (*nef*, *vif* e *vpr*, *vpu* e *vpx*). (figura 27)(Barroso, *et al.*, 2014).

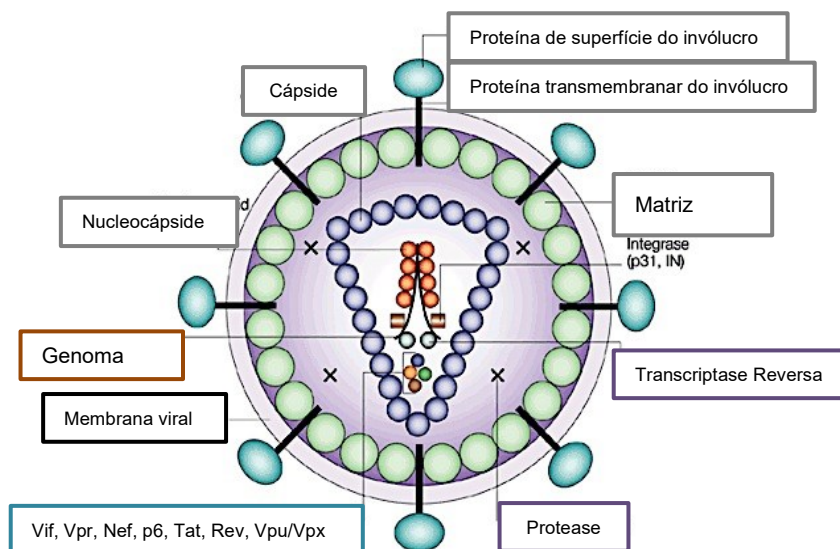


Figura 26 – Representação esquemática da estrutura do VIH. os retângulos cinzentos representam as proteínas estruturais; os retângulos roxos representam as enzimas virais; os retângulos azuis representam as proteínas acessórias; o retângulo preto representa a membrana viral constituída por uma bicamda fosfolípida; o retângulo cor-de-laranja representam genoma viral constituído por duas moléculas de RNA. Adaptado de Harriet, 2002.

As enzimas virais – transcriptase reversa (TR), integrase (IN), protease (PR) - são fundamentais após a entrada do ARN nas células. Estas são codificadas pelo gene *pol*. As proteínas acessórias e/ou reguladoras podem subdividir-se em precoces – transactivador de transcrição (Tat), regulador do virião (Rev), fator regulador negativo (Nef) - e tardias – fator de infecciosidade viral (Vif), proteína viral R (Vpr), p6, proteínas viral U (Vpu) e proteína viral X (Vpx). Esta designação foi-lhes atribuída por, inicialmente não parecerem ser essenciais na replicação viral. Embora algumas não sejam, de facto, fundamentais na replicação viral, são no na progressão da doença e na sobrevivência do vírus (Yan & Chen 2012).

O VIH é um retrovírus capaz de infetar todas as células que apresentem na sua superfície o recetor CD4. Os linfócitos T_{auxiliares} ou CD4⁺ e os macrófagos são considerados, atualmente, os alvos primários (Yan & Chen 2012).

O ciclo de vida deste retrovírus é conhecido - embora não totalmente - e envolve uma cascata reacional que culmina com a formação de novas partículas virais. Quando entra na corrente sanguínea e encontra as células alvo tem início o

processo de ligação/fusão entre as superfícies viral e celular, no qual estão envolvidos recetores de superfície virais - gp120 e gp41 – e celulares - recetor primário CD4 e coreceptores CCR5 e CXCR4. Após a entrada, a cápside que rodeia o ARN vai ser degradada - *uncoating*/desencapsidação - e tem início a retrotranscrição. Segue-se a translocação para o núcleo do PIC formado por algumas cópias do ADN copiado e proteínas. As cópias de ADN que ficam no citoplasma sofrem degradação enzimática. Já no núcleo, uma cadeia de ADN linear vai ser inserida no ADN da célula hospedeira, até ao fim de vida desta, e as cópias circulares não integradas podem persistir e voltar a ser transcritas em alguns momentos particulares (Yan & Chen 2012).

A transcrição viral depende de fatores da célula hospedeira - ARN polimerase e outras proteínas - e também de proteínas virais - principalmente a Tat. São então transcritos m ARN s que sofrem translação, processamento e maturação no RE e Golgi. A associação de duas moléculas de ssARN e tARN com as proteínas gag-pol e gag - que se encontram perto na membrana celular da célula hospedeira - origina a formação de novas partículas virais que são libertadas através dessa membrana (Yan & Chen 2012).

3.5.2 Patogénese e Imunidade

A infeção por VIH é caracterizada por um défice na resposta imunológica e por um aumento da suscetibilidade a infeções oportunistas.

Durante a infeção primária o vírus infeta grande parte dos linfócitos T CD4+. Não existe qualquer resposta imunológica específica, uma vez que a replicação viral não é controlada. A viremia é atingida quando existe uma resposta imunológica adaptativa, baseada particularmente nos linfócitos T CD8+ específicos contra o VIH) (Barroso *et al.*, 2014).

Em alguns indivíduos a sintomatologia é muito inespecífica - febre, mialgias, faringite, linfadenopatias, astenia - sendo a infeção por VIH muitas vezes confundida com mononucleose infecciosa ou gripe. Apesar da forte resposta do sistema imunitário contra o vírus, este não é - na maioria das vezes - eliminado do organismo. Nas primeiras semanas, ocorre o chamado “período janela”, em que não é possível detetar

marcadores virais na corrente sanguínea (Mogensen, Melchjorsen, Larsen, & Paludan, 2010).

Alguns meses após ocorrer a infecção, o vírus entra em latência e tem início a fase crônica - que pode durar mais de 10 anos. Inicialmente há diminuição da carga viral e reposição parcial dos linfócitos T CD4+ e T CD8+ em circulação, pelo que a infecção é assintomática durante vários anos, na maioria dos indivíduos seropositivos. No entanto, no período de latência, há um *turn over* acelerado das células infetadas e o sistema imunitário encontra-se permanentemente ativado, o que é evidenciado pela sob-expressão de alguns marcadores como, o CD38 e o HLA-DR . Essa ativação permanente é a principal causa da diminuição do número de células T CD4+, no decorrer da infecção, tornando-se o indivíduo, ao fim de alguns anos, imunocomprometido. Surge então a SIDA e, posteriormente, a morte do indivíduo resultante do aparecimento de inúmeras co-infecções e doenças (Mogensen *et al.*, 2010)

O consumo de alguns tipos de terapêutica antirretroviral pode modificar a história natural da infecção (Mogensen, *et al.*, 2010).

3.5.3 Epidemiologia

No final de 2015, cerca de 36.7 milhões (34.0-39.8 milhões) de pessoas, em todo o mundo, encontravam-se infetadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) - isto é, mais 3,5 milhões de pessoas do que as quantificadas em 2010. O continente africano é o que apresenta maior prevalência desta infecção (Pustil, 2016). Dos indivíduos infetados, cerca de 17 milhões tem atualmente acesso a terapêutica antirretroviral (ART), o que representa um aumento de 10 milhões de pessoas com acesso a ART comparando com 2010 (Pustil, 2016).

O VIH é o vírus responsável pelo aparecimento do síndrome da imunodeficiência humana – SIDA. Esta infecção foi transmitida ao Homem pelo macaco e na década de oitenta, foram isolados os dois tipos de VIH - VIH -1 e VIH - 2. Desde então, múltiplas investigações, sem total sucesso, têm sido realizadas na tentativa de encontrar: a cura para a doença causada por este vírus; ou uma forma de eliminá-lo do organismo humano (Barroso, *et al.*, 2014).

O impacto económico e social da infeção por este vírus é extremamente negativo. As despesas com medicamentos, cuidados hospitalares e outros cuidados específicos que estes indivíduos exigem dificultam e/ou impedem o crescimento económico de diversos países. A acrescentar a isto, a aceitação social de indivíduos seropositivos é ainda limitada, o que contribui bastante para o desenvolvimento de depressões que vêm agravar o seu estado de saúde, e faz com que escondam o problema que têm, até de familiares e médicos, levando por vezes à propagação do vírus (Reis, *et al.*, 2011).

3.5.4 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da infeção por VIH é feito através da deteção de vários biomarcadores, incluindo o ARN e ADN virais, antígeno p24, e anticorpos anti- VIH. A quantificação e identificação de diferentes marcadores, bem como a análise dos sintomas do paciente, permite avaliar qual o estadió da infeção (Barroso, *et al.*, 2014). As análises devem envolver testes iniciais que detetam a presença de anticorpos específicos do VIH e, no caso de estes serem positivos, devem ser realizados testes de confirmação para quantificar o Antígeno p24 e ARN viral. A deteção de anticorpos contra vários componentes do VIH constitui o método mais comum para o diagnóstico do VIH em indivíduos com mais de 18 meses de idade. As técnicas laboratoriais mais utilizadas, na Europa, para rastreio é o EIA e para confirmação do diagnóstico o *Western blot* (Barroso, *et al.*, 2014).

3.5.5 Prevenção, Tratamento e Controlo

Não existe qualquer vacina que possa ser administrada para prevenir a ocorrência da infeção por VIH. A forma mais eficaz de o fazer é através da sensibilização das populações para o problema e quais os passos a tomar em caso de possibilidade ou suspeita/risco de contração da infeção, uma vez que já existe terapêutica profilática após exposição (PEP) que pode ser utilizada, em situações específicas e controladas, e que pode minimizar o risco de a infeção se tornar crónica (De Clercq, 2013).

Quanto à terapêutica antirretroviral (ART), até 1996 as moléculas que existiam eram usadas em monoterapia. Nessa altura ocorreu a mais importante inovação na área da terapêutica ART: a combinação de moléculas com diferentes mecanismos de ação. Hoje, denominamos estas combinações como terapêutica antirretroviral combinada (TARc) e terapêutica antirretroviral altamente ativa (HAART) (Barroso, *et al.*, 2014).

O principal objetivo da terapêutica do VIH, na atualidade, é reduzir o número de cópias de vírus que circulam na corrente sanguínea, pois só assim o sistema imunitário terá capacidade de se manter ativo e funcional (Barroso, *et al.*, 2014).

Estão no mercado mais de duas dezenas de substâncias ativas para combater o vírus VIH, algumas isoladas outras em combinações. (De Clercq, 2013) Essas substâncias podem ser divididas em 5 classes, de acordo com diferentes mecanismos de ação/alvos em que atuam:

- Inibidores da Transcriptase Reversa
 - Nucleósidos(NRTIs)
 - Nucleótidos (NtRTIs)
 - Não Nucleósidos (NNRTIs)
- Inibidores da Protease (PIs)
- Inibidores de Fusão (FIs)
- Inibidores de Entrada (EIs)
- Inibidores da Integrase (INIs)

A utilização de substâncias combinadas num só produto – HAART - é hoje é considerada a terapêutica *gold standart*, pois permite não só obter uma sinergia que potencia o efeito dos fármacos isolados, como também reduzir a probabilidade de desenvolvimento de resistências (De Clercq, 2013).

A instituição da HAART foi, efetivamente, um enorme avanço com um impacto muito positivo na mortalidade e morbilidade dos infetados mas, estas terapêuticas não são inócuas, são extremamente dispendiosas e a sua interrupção resulta num rápido aumento da replicação viral, pelo que é de extrema importância arranjar novas soluções. (De Clercq, 2013)

3.6 BACTERIÓFAGOS

A cavidade oral humana é a porta de entrada ideal para vírus e bactérias entrarem no corpo humano. Estima-se que existam na boca mais de 6 bilhões de bactérias e 35 vezes mais vírus, embora o papel de muitas dessas comunidades não esteja totalmente clarificado (Edlund, Santiago-Rodriguez, Boehm, & Pride, 2015). Os bacteriófagos (também denominados de fagos) são vírus que infetam as bactérias e que estão amplamente distribuídos por todo o corpo, nomeadamente na cavidade oral (Edlund, *et al.*, 2015).

Em termos estruturais os fagos são constituídos por uma cápside que protege o genoma. O genoma da maioria dos fagos é de dsADN, no entanto também existem fagos ssARN, dsARN e ssADN. Existe fagos filamentosos (com cauda) e fagos icosaédricos/não filamentosos (sem cauda). A maioria dos fagos conhecidos são filamentosos – Caudavirales – e seu genoma é dsADN. O tamanho do genoma dos fagos é muito variável e o tamanho da cápside varia em função desse parâmetro, facto influencia diretamente a capacidade infecciosa desses vírus. Por esse motivo, por vezes, necessidade de os fagos perderem o ganharem ADN de forma a moldar a capacidade de infetar células (Hatfull, 2012).

Em termos de ciclo de vida, são possíveis distinguir dois tipos de ciclos principais: lítico e lisogénico (Clokier, Millard, Letarov, & Heaphy, 2011). No ciclo de vida lítico, os fagos infetam as bactérias e rapidamente induzem lise celular e morte das células infetadas. A morte repentina das bactérias infetadas induz, muitas vezes, alterações na dinâmica das colónias bacterianas (Clokier *et al.*, 2011). No ciclo de vida lisogénico, em vez de induzirem morte bacteriana, os fagos integram o genoma da célula hospedeira ou mantêm-se na bactéria enquanto plasmídeo. Esta infeção pode ser mantida de gerações para gerações, e o bacteriófago pode induzir alterações no fenótipo das bactérias, através da alteração da expressão genética das mesmas. Este processo é conhecido por conversão lisogénica (Clokier, *et al.*, 2011).

Os fagos parecem ter um papel fundamental na manutenção e formação de comunidades bacterianas orais. Sabe-se que na cavidade oral existem vários vírus eucarióticos – como HSV, EBV e circovírus –, mas as colónias de fagos aparecem de forma mais abundante, facto que pode estar relacionado com os elevados rácios de bactérias existentes nessa zona do corpo. A heterogeneidade de tecidos na cavidade

oral, bem como as alterações ambientais que ocorrem frequentemente (ao alimentarmos-nos ou a lavarmos os dentes, por exemplo) são facilitadores para a colonização de diferentes tipos de bactérias e seus fagos (Edlund *et al.*, 2015). Vários estudos já mostraram que há fagos que parasitam microrganismos patogênicos orais, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. A presença de fagos na *A. actinomycetemcomitans* está relacionada com o desenvolvimento de periodontite rapidamente progressiva, sugerindo que a presença do fago aumenta a virulência da bactéria. Contudo, outros estudos mostraram que esses fagos não estão envolvidos na doença periodontal. Assim sendo, o papel dos fagos continua por clarificar, sendo que há estudos que referem que eles podem atuar como comensais e patogênicos, tendo um papel importante na ecologia do microbioma humano oral (Edlund, *et al.*, 2015).

As investigações atuais têm procurado compreender o papel dos fagos na biogeografia oral e qual o papel destes vírus na evolução de doenças orais pois, se em algumas doenças eles parecem estar envolvidos, noutros casos parecem apenas ser seres comensais (Edlund, *et al.*, 2015).

Em termos de terapêutica, os fagos têm vindo a ser falados como agentes antibacterianos em alternativa aos antibióticos. Existem vários pontos a favor da utilização de fagos, entre eles: são agentes bactericidas; têm baixa toxicidade; têm um impacto mínimo na flora bacteriana normal; não há resistências cruzadas com antibióticos; são versáteis quer em termos de formulação, quer em termos de aplicação. Também existem pontos menos favoráveis associados à sua utilização, como: nem todos os fagos são bons para serem utilizados como agentes terapêuticos; a terapêutica com fagos ainda é pouco conhecida. A elevada especificidade dos fagos pode ser vista quer como uma vantagem, quer como uma desvantagem. Numa época em que as resistências aos antibióticos são uma realidade importante e em ascensão, as vantagens e as poucas desvantagens dos fagos devem ser combinadas para que se encontrem novas opções terapêuticas para as infeções bacterianas (Loc-Carrillo & Abedon, 2011).

CONCLUSÃO

As infecções orais virais afetam áreas anatómicas que estão sob responsabilidade do Médico Dentista, este tem um papel crucial no diagnóstico e no tratamento de tais infecções.

O diagnóstico laboratorial tem uma grande importância para a confirmação do diagnóstico clínico das infecções virais, permitindo selecionar um tratamento adequado e monitorizar a evolução da lesão.

A cavidade oral abriga uma grande variedade de vírus, que podem estar ou não estar associados a lesões orais. Atualmente, os principais vírus responsáveis por infecções que causam lesões orais e periorais são o Papilomavírus Humano (HPV), responsável por lesões como papilomas, condilomas e hiperplasia epitelial focal; o Herpesvírus Humano Simples (HSV), responsável por certas lesões orais como a gengivostomatite herpética aguda, que posteriormente pode entrar no estado de latência no gânglio trigeminal, reativando em resposta a fatores externos, dando origem ao herpes labial; e o Coxsackievírus.

O Herpesvírus Simples é o vírus responsável pelas infecções virais mais frequentes da cavidade oral.

Alguns vírus, tais como os vírus da hepatite e o Vírus da imunodeficiência humana (VIH), estão presentes na cavidade oral mas não se replicam nesta, não causam assim lesões orais, são transmitidos pelo sangue, chegam à cavidade oral através do fluído gengival.

A infecção viral e a sua transmissão pode ocorrer através de várias maneiras, como fecal-oral, contato sexual, exposição a sangue infetado, troca de saliva ou por aerossóis gerados por tosse ou espirros. Alguns exemplos dos vírus mais frequentemente isolados a partir da cavidade oral são o VIH, HPV, vírus da hepatite C, vírus de herpes simples 1 e 2 e vírus de Epstein-Barr.

O Médico Dentista é um profissional de saúde com uma grande relevância para as lesões orais, tem um papel essencial na avaliação e diagnóstico de lesões causadas por infecções virais. Deve ser capaz de reconhecer estas lesões e ter o conhecimento necessário para devido tratamento das mesmas. Deste modo é extremamente importante que o Médico Dentista esteja familiarizado com a doença,

o seu tratamento e o impacto que a doença ou o seu tratamento podem ter sobre o paciente e a extensão em que a presença de uma infecção viral possa ter impacto sobre cuidadores no processo clínico.

São muitos os casos de lesões por infecções virais que surgem diante dos olhos dos profissionais de saúde oral diariamente, que por sua vez, caso não sejam tratadas prontamente, podem levar a complicações, além do desconforto psicológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas, Z., & Afzal, R. (2013). Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World Journal of Hepatology*, 5(12), 666–675. <http://doi.org/10.4254/wjh.v5.i12.666>
- Abeles, S. R., Robles-Sikisaka, R., Ly, M., Lum, A. G., Salzman, J., Boehm, T. K., & Pride, D. T. (2014). Human oral viruses are personal, persistent and gender-consistent. *The ISME Journal*, 8(9), 1–15. <http://doi.org/10.1038/ismej.2014.31>
- Al., D. V. K. et. (2016). Hepatitis C Treatment & Management. *Medscape*, 1–17. Retrieved from <http://emedicine.medscape.com>
- Balasubramaniam, R., Kuperstein, A. S., & Stoopler, E. T. (2014). Update on Oral Herpes Virus Infections. *Dental Clinics of North America*, 58(2), 265–280. <http://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.001>
- Balfour, H. H. J., Dunmire, S. K., & Hogquist, K. A. (2015). Infectious mononucleosis. *Clinical & Translational Immunology*, 4(2), e33. <http://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
- Barroso, H., Melo-Silvestre, A., Taveira, N. (coord.) (2014). *Microbiologia Médica*. Lisboa: Lidel.
- Beltrán-lissabet, J. F. (2014). Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano. *Mayo-Agosto, 2014.*, 45(2), 108–118.
- Boonham, N., Kreuze, J., Winter, S., van der Vlugt, R., Bergervoet, J., Tomlinson, J., & Mumford, R. (2014). Methods in virus diagnostics: From ELISA to next generation sequencing. *Virus Research*, 186, 20–31. <http://doi.org/10.1016/j.viruses.2013.12.007>
- Bzhalava, D., Guan, P., Franceschi, S., Dillner, J., & Clifford, G. (2013). A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types. *Virology*, 445(1-2), 224–231. <http://doi.org/10.1016/j.virol.2013.07.015>
- Chi, C.-C., Wang, S.-H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., & Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for prevention of herpes simplex labialis

- (cold sores on the lips). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD010095. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>
- Chisari, Francis V., Isogawa, M., & Wieland, S. (2010). Pathogenesis of Hepatitis B virus infection. *Pathol Biol*, 58(4), 258–266. <http://doi.org/10.1016/j.patbio.2009.11.001>. Pathogenesis
- Chung, C. H., Bagheri, A., & D’Souza, G. (2014). Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncology*, 50(5), 364–369. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.09.003>
- Clokier, M. R., Millard, A. D., Letarov, A. V., & Heaphy, S. (2011). Phages in nature. *Bacteriophage*, 1(1), 31–45. <http://doi.org/10.4161/bact.1.1.14942>
- Cohen, J. I., Mocarski, E. S., Raab-Traub, N., Corey, L., & Nabel, G. J. (2013). The need and challenges for development of an Epstein-Barr virus vaccine. *Vaccine*, 31(SUPPL2), B194–B196. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.041>
- Corstjens, P. L. A. M., Abrams, W. R., & Malamud, D. (2016). Saliva and viral infections. *Periodontology* 2000, 70(1), 93–110. <http://doi.org/10.1111/prd.12112>
- Cubie, H. A. (2013). Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*, 445(1-2), 21–34. <http://doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.007>
- De Clercq, E. (2013). Antivirals: Past, present and future. *Biochemical Pharmacology*, 85(6), 727–744. <http://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.12.011>
- de Crom, S. C. M., Rossen, J. W. A., van Furth, A. M., & Obihara, C. C. (2016). Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *European Journal of Pediatrics*. <http://doi.org/10.1007/s00431-016-2725-7>
- Douam, F., Ding, Q., & Ploss, A. (2016). Recent advances in understanding hepatitis C. *F1000Research*, 5(0), 1–10. <http://doi.org/10.12688/f1000research.7354.1>
- Dunmire, S. K., Grimm, J. M., Schmeling, D. O., Balfour, H. H., & Hogquist, K. A. (2015a). The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events. *PLoS Pathogens*, 11(12), 1–18. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005286>
- Dunmire, S. K., Grimm, J. M., Schmeling, D. O., Balfour, H. H., & Hogquist, K. A. (2015b). The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events. *PLoS Pathogens*, 11(12), 1–19. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005286>
- Edlund, A., Santiago-Rodriguez, T. M., Boehm, T. K., & Pride, D. T. (2015).

- Bacteriophage and their potential roles in the human oral cavity. *J Oral Microbiol*, 7, 27423. <http://doi.org/10.3402/jom.v7.27423>
- Faleye, T. O. C., Adewumi, M. O., & Adeniji, J. A. (2016). Defining the enterovirus diversity landscape of a fecal sample: A methodological challenge? *Viruses*, 8(1), 1–12. <http://doi.org/10.3390/v8010018>
- Fernandes, J. V., de Araújo, J. M. G., & Fernandes, T. A. A. de M. (2013). Biology and natural history of human papillomavirus infection. *Open Access Journal of Clinical Trials*, 5(1), 1–12. <http://doi.org/10.2147/OAJCT.S37741>
- Ferraro, C. T. L., Canedo, N. H. S., Oliveira, S. P. De, Carvalho, M. da G. da C., & Dias, E. P. (2011). Infecção oral pelo HPV e lesões epiteliais proliferativas associadas. *Jornal Brasileiro de Patologia E Medicina Laboratorial*, 47(4), 451–459. <http://doi.org/10.1590/S1676-24442011000400010>
- Galdiero, S., Falanga, A., Tarallo, R., Russo, L., Galdiero, E., Cantisani, M., ... Galdiero, M. (2013). Peptide inhibitors against herpes simplex virus infections. *Journal of Peptide Science*, 19(3), 148–158. <http://doi.org/10.1002/psc.2489>
- Grimm, D., Thimme, R., & Blum, H. E. (2011). HBV life cycle and novel drug targets. *Hepatology International*, 5(2), 644–653. <http://doi.org/10.1007/s12072-011-9261-3>
- Hatfull, G. F. (2012). *The Secret Lives of Mycobacteriophages. Advances in Virus Research* (1st ed., Vol. 82). Elsevier Inc. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-394621-8.00015-7>
- He, J., Li, Y., Cao, Y., Xue, J., & Zhou, X. (2014). The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. *Folia Microbiologica*, 60(1), 69–80. <http://doi.org/10.1007/s12223-014-0342-2>
- Howard, J. D., & Chung, C. H. (2012). Biology of Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 22(3), 187–193. <http://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.03.002>
- Jaiswal, R., Pandey, M., Shukla, M., & Kumar, M. (2014). Condyloma acuminatum of the buccal mucosa. *Ear, Nose and Throat Journal*, 93(6), 219–223. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607207562>
- Jiang, Y.-C., Feng, H., Lin, Y.-C., & Guo, X.-R. (2016). New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. *International Journal of Oral Science*, 8(1),

- 1–6. <http://doi.org/10.1038/ijos.2016.3>
- Khammissa, R. A. G., Fourie, J., Chandran, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2016). Epstein-Barr virus and its association with oral hairy leukoplakia: A short review. *International Journal of Dentistry*, 2016. <http://doi.org/10.1155/2016/4941783>
- George, A. K., & Anil, S. (2014). Herpetic gingivostomatitis associated with HSV-2. George A.K., *et al* Acute Herpetic Gingivostomatitis Associated with Herpes Simplex Virus 2: Report of a Case. *Journal of International Oral Health*, 6(3), 99–102.
- Kumar, K. B., Kiran, A. G., & Kumar, B. U. (2016). Hand , foot and mouth disease in children : A clinico epidemiological study, 7–12. <http://doi.org/10.4103/2319-7250.173150>
- Leto, M. das G. P., Porro, A. M., dos Santos Júnior, G. F., & Tomimori, J. (2011). Infecção pelo papilomavírus humano: Etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(2), 306–317. <http://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200014>
- Loc-Carrillo, C., & Abedon, S. T. (2011). Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*, 1(2), 111–114. <http://doi.org/10.4161/bact.1.2.14590>
- Martínez Martínez, A., Baldiris Ávila, R., & Díaz Caballero, A. (2014). Infección por papiloma virus humano y carcinoma escamocelular bucal , diversas técnicas moleculares para detectar su presencia. *Avances En Odontoestomatología*, 30(2), 69–78. <http://doi.org/10.4321/S0213-12852014000200003>
- Mogensen TH, Melchjorsen J, Larsen CS, & Paludan SR. (2010). Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology*, 7, 54. <http://doi.org/10.1186/1742-4690-7-54>
- Mohan, R. P. S., Verma, S., Singh, U., & Agarwal, N. (2013). Acute primary herpetic gingivostomatitis. *BMJ Case Reports*, 2013(C), 1–3. <http://doi.org/10.1136/bcr-2013-200074>
- Moriishi, K., & Matsuura, Y. (2012). Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection. *Frontiers in Microbiology*, 3(FEB), 1–14. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00054>
- Orav, M., Geimanen, J., Sepp, E.-M., Henno, L., Ustav, E., & Ustav, M. (2015). Initial amplification of the HPV18 genome proceeds via two distinct replication mechanisms. *Scientific Reports*, 5, 15952. <http://doi.org/10.1038/srep15952>

- Palminha, P., Ribeiro, C., Roque, C., & Vinagre, E. (2015). _ Vigilância laboratorial da infecção a Enterovirus entre 2010 e 2013, 19–21.
- Perla, C. A., María Elisa, V. M., Graciela, Z. G., Alma Graciela, G. C., Ixchel Araceli, M. G., & Juan Carlos, C. G. (2015). Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. *International Journal of Odontostomatology*, 9(2), 233–238. Retrieved from http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200009&lang=pt
- Prabhu, S. R., & Wilson, D. F. (2013). Human papillomavirus and oral disease emerging evidence: A review. *Australian Dental Journal*, 58(1), 2–10. <http://doi.org/10.1111/adj.12020>
- Pride, D. T., Salzman, J., Haynes, M., Rohwer, F., Davis-Long, C., White 3rd, R. A., ...Relman, D. A. (2012). Evidence of a robust resident bacteriophage population revealed through analysis of the human salivary virome. *Isme J*, 6(5), 915–926. <http://doi.org/10.1038/ismej.2011.169>
- Pustil, R. (2016). Global AIDS. *Aids*, 17 Suppl 4, S3–11. Retrieved from <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15080170>
- Rascovan, N., Duraisamy, R., & Desnues, C. (2016). Metagenomics and the Human Virome in Asymptomatic Individuals. *Annual Review of Microbiology*, 70(1), 125–141. <http://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095431>
- Regezi, J., Sciubba, J., Jordan, R. (2013). *Oral pathologic:Clinical pathologic correlations* (6th ed). USA: Elsevier Health Sciences.
- Reis, R. K., Haas, V. J., dos Santos, C. B., Araújo Teles, S., Galvão, M. T. G., & Gir, E. (2011). Sintomas de depressão e qualidade de vida de pessoas vivendo com VIH/AIDS. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 19(4). <http://doi.org/10.1590/S0104-11692011000400004>
- Roguljic, H., Sarcevic, S., Smolic, R., Lucic, N. R., Vcev, A., & Smolic, M. (2015). Current Management and Novel Therapeutic Strategies to Combat Chronic Delta Hepatitis HDV virion.
- Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J., & Vallejo-Ruiz, V. (2015). Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *General Aspects of Structure, Classification and Replication of Human Papillomavirus.*, 53(244), S166–S171. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=110960665&l>

ang=es&site=ehost-live

- Santos, I. G. P., Danda, T. F. Q., & Teixeira, A. L. de S. (2015). Aspectos clínicos e tomográficos do linfoma de Burkitt em paciente pediátrico - relato de caso, 21–26.
- Seeger, C., & Mason, W. S. (2015). Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*, 479-480, 672–686. <http://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.031>
- Suazo, P. A., Ibañez, F. J., Retamal-Díaz, A. R., Paz-Fiblas, M. V., Bueno, S. M., Kalergis, A. M., & González, P. A. (2015). Evasion of early antiviral responses by herpes simplex viruses. *Mediators of Inflammation*, 2015. <http://doi.org/10.1155/2015/593757>
- Tapparel, C., Siegrist, F., Petty, T. J., & Kaiser, L. (2013). Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infection, Genetics and Evolution*, 14(1), 282–293. <http://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.10.016>
- Thorley-Lawson, D. A., Hawkins, J. B., Tracy, S. I., & Shapiro, M. (2013). The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. *Current Opinion in Virology*, 3(3), 227–232. <http://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.04.005>
- Thorley-Lawson, D., Deitsch, K. W., Duca, K. A., & Torgbor, C. (2016). The Link between Plasmodium falciparum Malaria and Endemic Burkitt's Lymphoma—New Insight into a 50-Year-Old Enigma. *PLOS Pathogens*, 12(1), e1005331. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005331>
- Tristão, W., Ribeiro, R. M. P., de Oliveira, C. A., Betiol, J. C., & Bettini, J. de S. R. (2012). Epidemiological study of HPV in oral mucosa through PCR. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 78(4), 66–70. <http://doi.org/10.1590/S1808-86942012000400013>
- van der Linden, L., Wolthers, K. C., & van Kuppeveld, F. J. M. (2015). Replication and inhibitors of enteroviruses and parechoviruses. *Viruses*, 7(8), 4529–4562. <http://doi.org/10.3390/v7082832>
- Wade, W. G. (2013). The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological Research*, 69(1), 137–143. <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.006>
- WHO, 2015: <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>, acedido em 15/05/2016
- WHO, 2016: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/en/>, acedido em 15/05/2016

- Yee, P. T. I., & Poh, C. L. (2015). Development of novel vaccines against enterovirus-71. *Viruses*, 8(1), 1–14. <http://doi.org/10.3390/v8010001>
- Zerboni, L., Che, X., Reichelt, M., Qiao, Y., Gu, H., & Arvin, A. (2013). Herpes simplex virus 1 tropism for human sensory ganglion neurons in the severe combined immunodeficiency mouse model of neuropathogenesis. *Journal of Virology*, 87(5), 2791–802. <http://doi.org/10.1128/JVI.01375-12>
- Zhang, J. (2016). Porcine deltacoronavirus: Overview of infection dynamics, diagnostic methods, prevalence and genetic evolution. *Virus Research*. <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.05.028>
- Zhang, T., Fu, Q., Gao, D., Ge, L., Sun, L., & Zhai, Q. (2014). EBV associated lymphomas in 2008 WHO classification. *Pathology Research and Practice*, 210(2), 69–73. <http://doi.org/10.1016/j.prp.2013.11.009>
- Zhao, Q., Modis, Y., High, K., Towne, V., Meng, Y., Wang, Y., ... Sitrin, R. (2012). Disassembly and reassembly of human papillomavirus virus-like particles produces more virion-like antibody reactivity. *Virology Journal*, 9(1), 52. <http://doi.org/10.1186/1743-422X-9-52>
- Zonta, M. A., Monteiro, J., Jr, G. S., Carlos, A., & Pignatari, C. (2012). Oral infection by the Human Papilloma Virus in women with cervical lesions at a prison in São Paulo, Brazil. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 78(2), 66–72. <http://doi.org/10.1590/S1808-86942012000200011>